



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95952 (13) C2

(51) МПК

C07C 59/68 (2006.01)

C07C 229/42 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ БІФЕНІЛКАРБОНОВІ КИСЛОТИ ТА ЇХ ПОХІДНІ

1

2

(21) a200813476

(22) 20.04.2007

(24) 26.09.2011

(86) PCT/US2007/067039, 20.04.2007

(31) 06112938.3

(32) 21.04.2006

(33) EP

(46) 26.09.2011, Бюл. № 18, 2011 р.

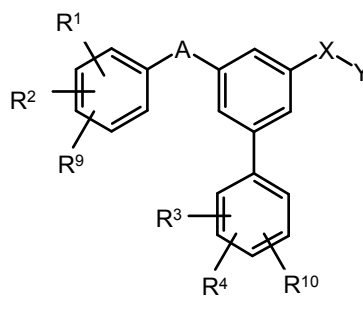
(72) ВІЛЬСОН ФРЕНСІС, GB, РІД ЕЛІСОН, GB,
РІДЕР ВАЛЕРІ, FR/GB, ХЕРРІСОН РІЧАРД ДЖОН,
GB, СУНОЗЕ МІХІРО, JP/GB, ЕРНАДЕС-ПЕРНІ
РЕМЕДИОС, ES/GB, МЕЙДЖОР ДЖЕРЕМІ, GB,
БУССАР СІРІЛЛ, FR/GB, СМЕЛТ КАТРИН, GB,
ТЕЙЛОР ДЖЕСС, GB, ЛЕФОРМАЛ АДЕЛІН, GB,
КЕНСФІЛД ЕНДРЮ, GB, БУРКХАРДТ СВЕНЯ,
DE/GB, ХО ЧІХ ЮНГ, US, ЖАНГ ЯН, CN/US(73) ОРТО-МАКНІЛ-ДЖЕНССЕН ФАРМАСЬЮТІ-
КАЛЗ, ІНК., US, ЦЕЛЛЬЗОМ ЛТД., GB

(56) WO 2005110963 A, 24.11.2005

WO 2007039736 A, 12.04.2007

ERIKSEN ET AL: "NSAIDs and enantiomers of
flurbiprofen target gamma-secretase and lower A-
beta-42 in vivo" JOURNAL OF CLINICAL
INVESTIGATION, NEW YORK, NY, US, vol.112,
no.3, August 2003 (2003-08), pages 440-449,
XP002311406 ISSN: 0021-9738 the whole document
TAMURA Y : "NONSTEROIDAL
ANTIINFLAMMATORY AGENTS. 1. 5-ALKOXY-3-
BIPHENYLYLACETIC ACIDS AND RELATED
COMPOUNDS AS NEW POTENTIAL
ANTIINFLAMMATORY AGENTS" JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL
SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 20, no. 5, 1977,
pages 709-714, 002025861 ISSN: 0022-2623
abstract tables II,III, IV

(57) 1. Сполука, що має загальну Формулу (I)



в якій

А означає О, NH, S;

Х означає зв'язок або групу -CR₅R₆, в якій R₅ і R₆ незалежно один від іншого вибрані з групи, яку складають Н, алкіл, вибраний з групи CH₃, C₂H₅, і-С₃H₇, н-С₃H₇, і-С₄H₉, н-С₄H₉, втор-С₄H₉, трет-С₄H₉; алкеніл, вибраний з групи C₂H₃, і-С₃H₅, н-С₃H₅, н-С₄H₇, і-С₄H₇, втор-С₄H₇, причому в будь-якій 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 CF₃; або R₅, R₆, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати кільце, або насичене або ненасичене, заміщене або незаміщене, яке має 3-6 С-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;R₁, R₂, R₃ та R₄ незалежно вибрані з групи, яку складають Н; F; Cl; Br; I; CN; OH;C(O)N(R₇R₈); S(O)₂R₇; SO₂N(R₇R₈); S(O)N(R₇R₈); N(R₇)S(O)₂R₈; N(R₈)S(O)R₈; S(O)₂R₇; N(R₇)S(O)₂N(R₈R_{8a}); SR₇; N(R₇R₈); N(R₇)C(O)R₈; N(R₇)C(O)N(R₈R_{8a}); N(R₇)C(O)OR₈; OC(O)N(R₇R₈); C(O)R₇; заміщений і незаміщений С₁-С₄-алкіл та заміщений і незаміщений С₁-С₄-алкокси, і де замісники С₁-С₄-алкільної групи та С₁-С₄-алкоксигрупи вибрані з F, Cl, Br, I, CF₃;R₇, R₈, R_{8a} незалежно вибрані з групи, яку складають Н; С₁-С₄-алкіл; гетероциклілі і С₃-7-циклоалкілі, причому С₁-С₄-алкілі; гетероциклілі і С₃-7-циклоалкілі

(13) C2

(11) 95952

(19) UA

є необов'язково заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають F, Cl, Br, I та CF₃;

Y означає карбоксигрупу -C(O)OH або заміщену або незаміщену тетразолну групу;

R₉ і R₁₀ незалежно означають H, F та CF₃;

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

2. Сполука за п. 1, в якій: A означає O або NH;

X означає -CR₅R₆, де R₅ і R₆ незалежно вибрані з групи, яку складають H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, втор-C₄H₉ та трет-C₄H₉; де в будь-якій з алкільних груп 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 I, Br, F та Cl;

Y означає CO₂H;

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

3. Сполука за п. 2, в якій:

X означає -CR₅R₆, де R₅ і R₆ означають H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, втор-C₄H₉ або трет-C₄H₉;

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

4. Сполука за п. 3, в якій:

R₁ і R₂ незалежно вибрані з групи, яку складають CF₃, H, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎алкіл та CN;

R₃ і R₄ незалежно вибрані з групи, яку складають H, CF₃, F та Cl;

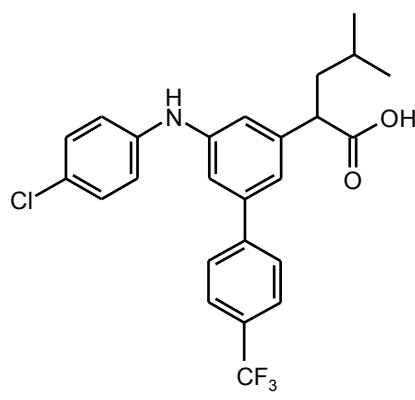
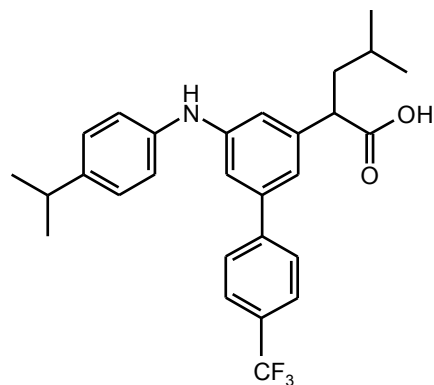
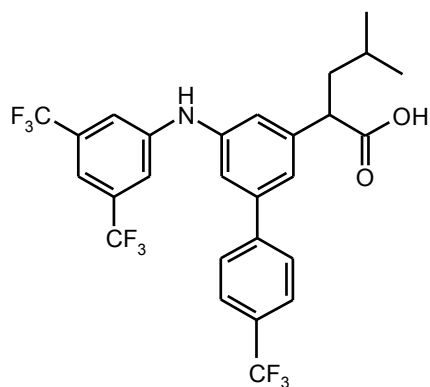
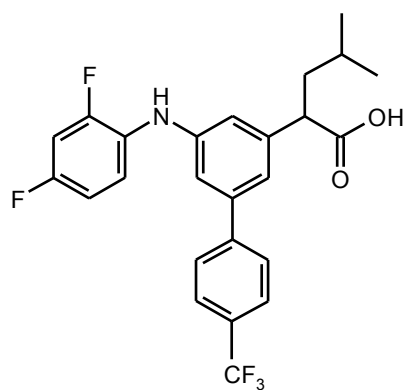
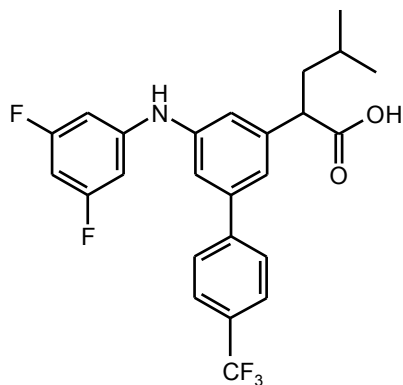
R₉ означає H або F;

R₁₀ означає H;

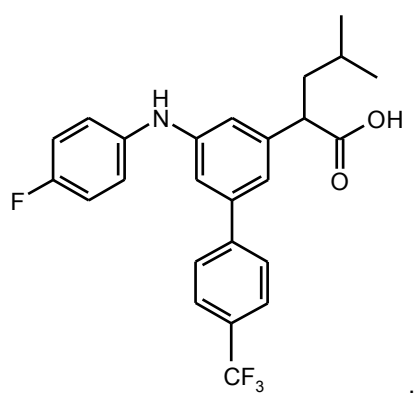
та її сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яку складають 2-(5-(4-фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота; 2-(5-(фенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота та їх сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі.

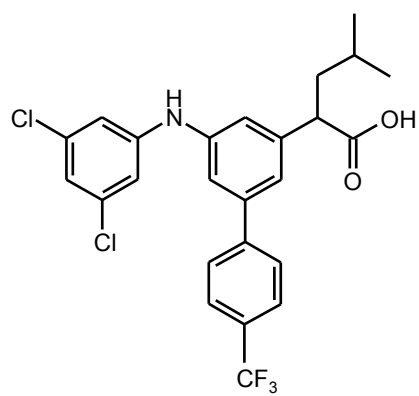
6. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яку складають:



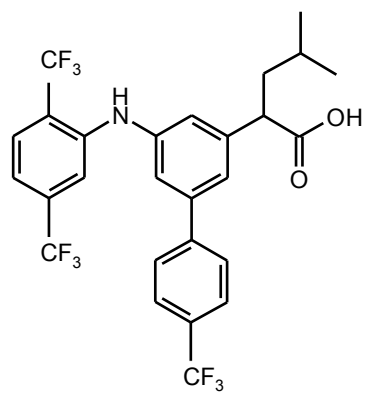
5



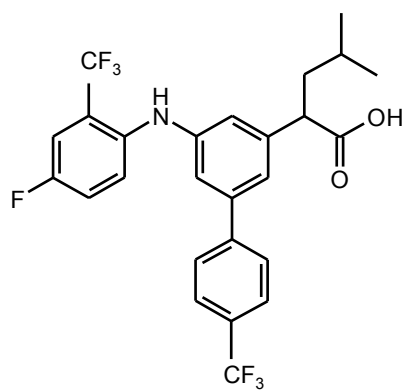
;



;

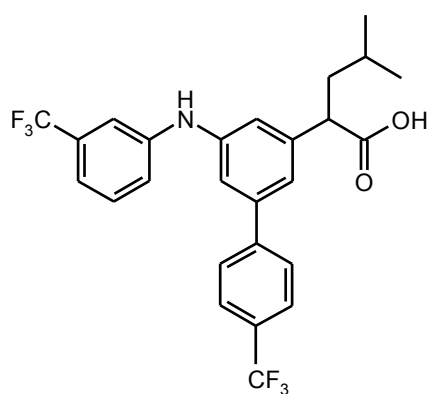


;

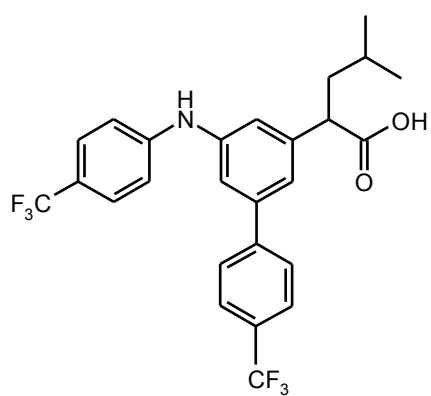


95952

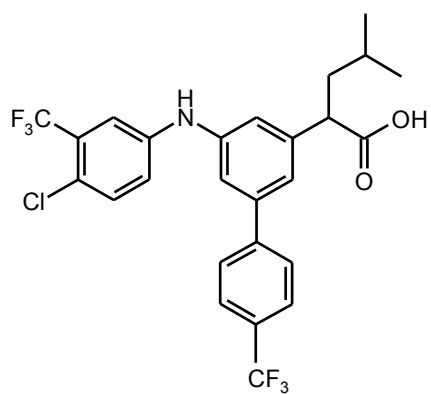
6



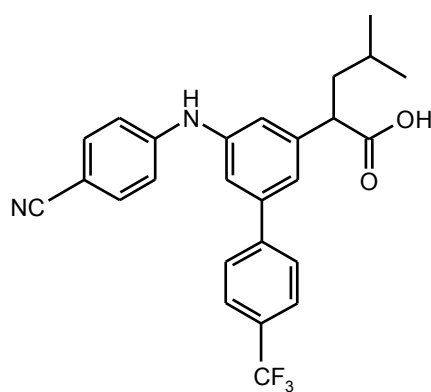
;



;

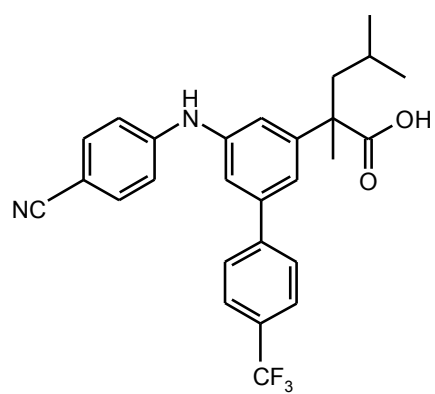


;

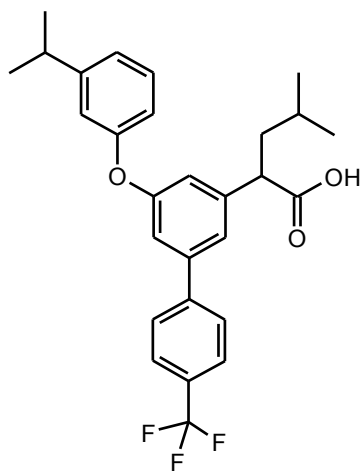


;

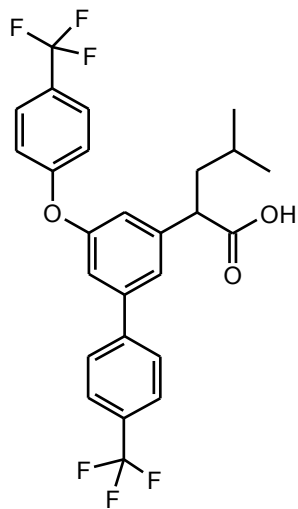
7



;



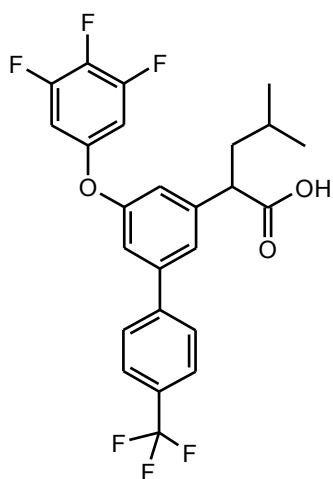
;



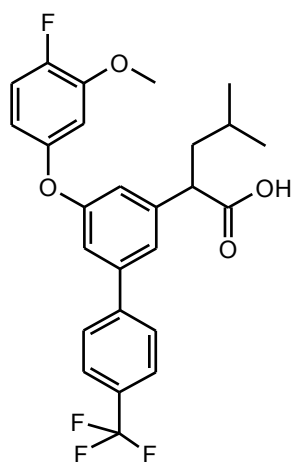
;

95952

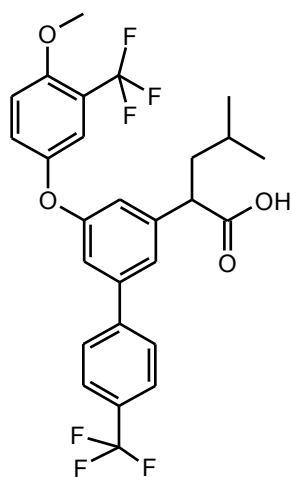
8



;

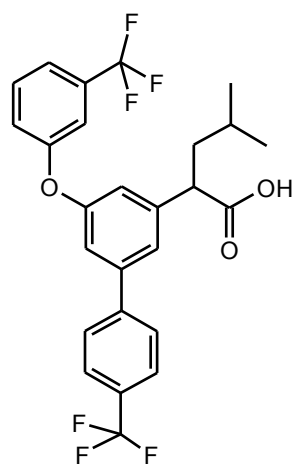


;

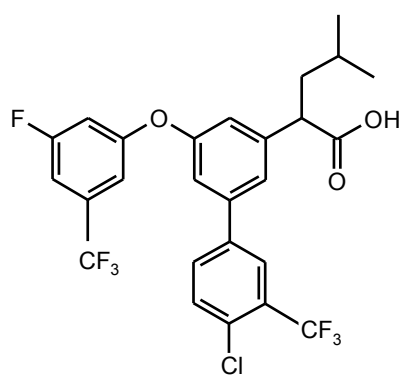


;

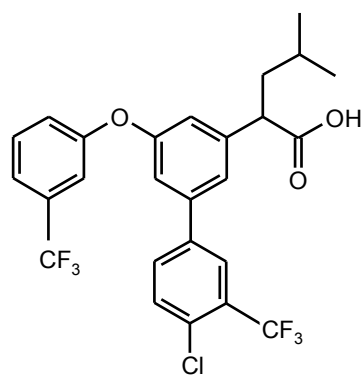
9



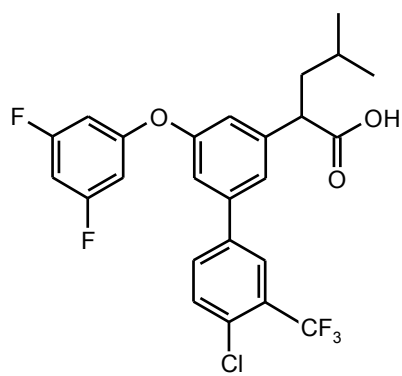
;



;



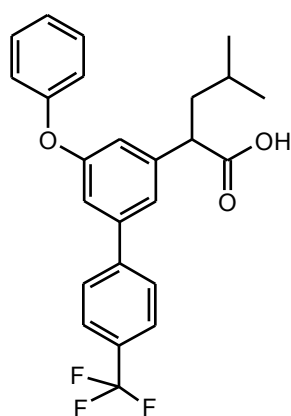
;



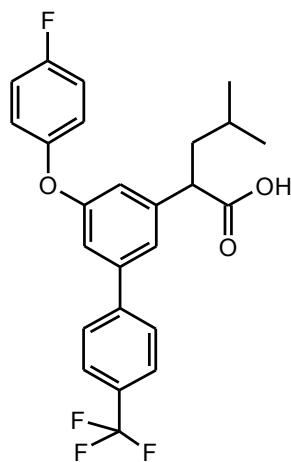
;

95952

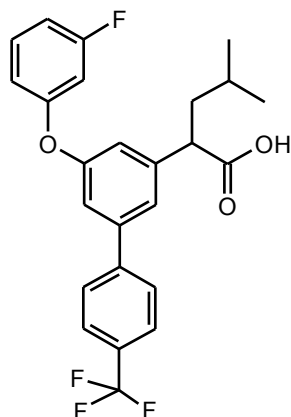
10



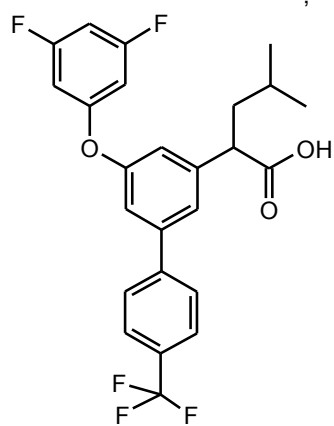
;



;

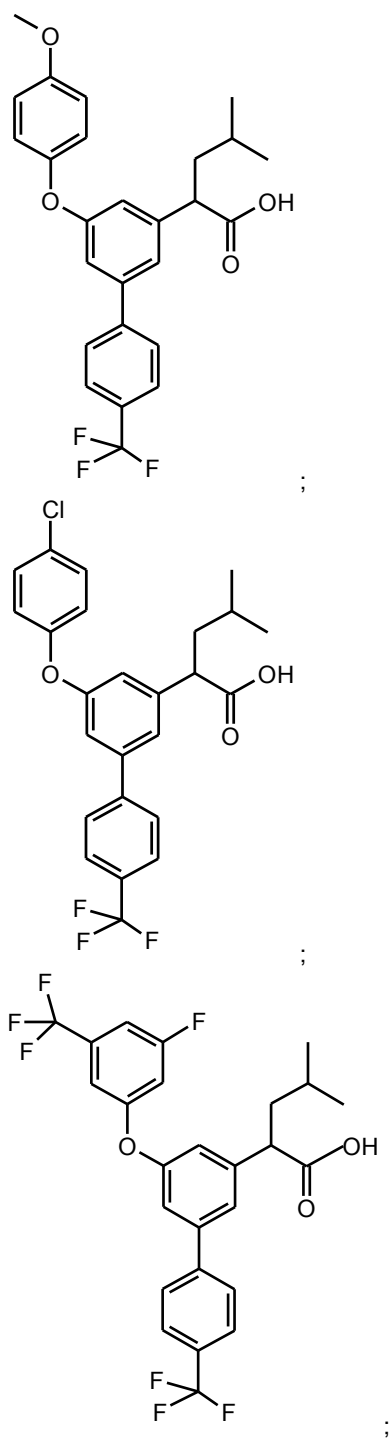


;



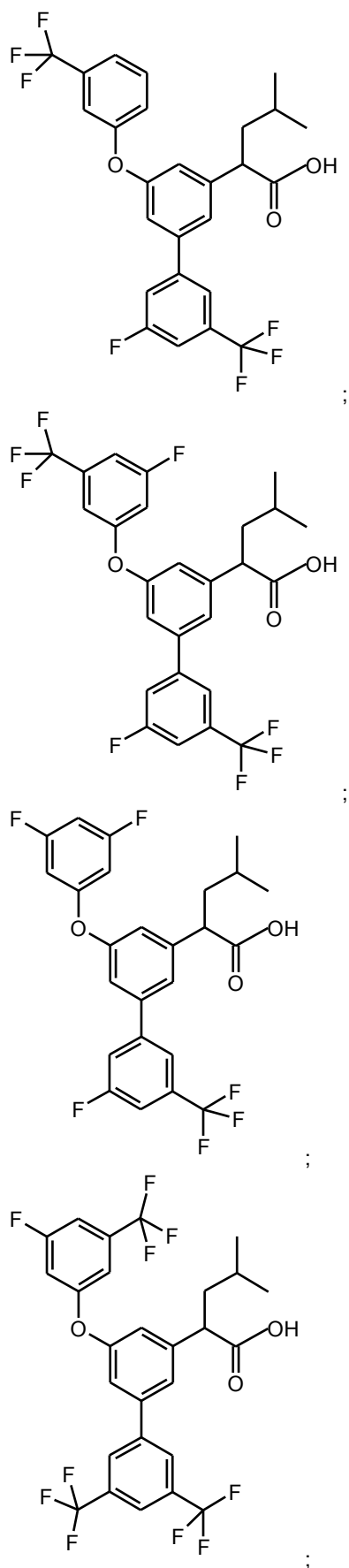
;

11

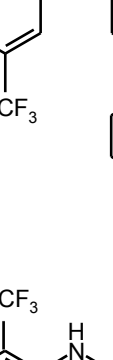


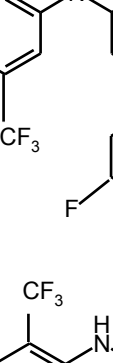
95952

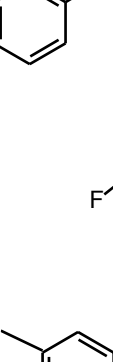
12

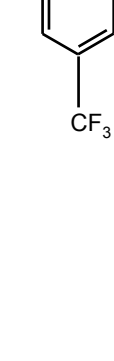


CC(C)C(C(=O)O)c1ccc(cc1Oc2ccc(cc2C(F)(F)F)c3ccc(cc3C(F)(F)F)C(F)(F)F)C(F)(F)F;
CC(C)C(C(=O)O)c1ccc(cc1Oc2cc(F)cc(F)c2)c3ccc(cc3C(F)(F)F)C(F)(F)F;
CC(C)C(C(=O)O)c1ccc(Nc2ccc(cc2C(F)(F)F)C(F)(F)F)cc1C(F)(F)F;
CC(C)C(C(=O)O)c1ccc(Nc2cc(F)cc(F)c2)cc1C(F)(F)F

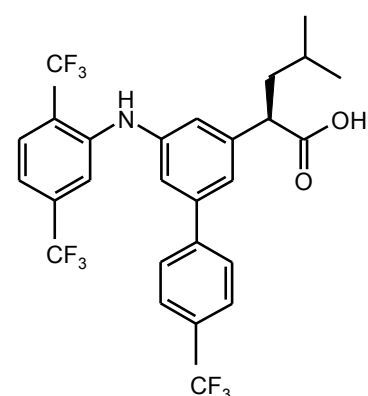
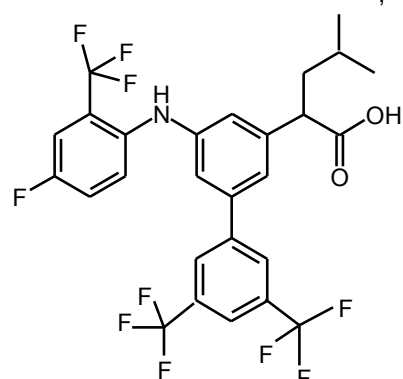
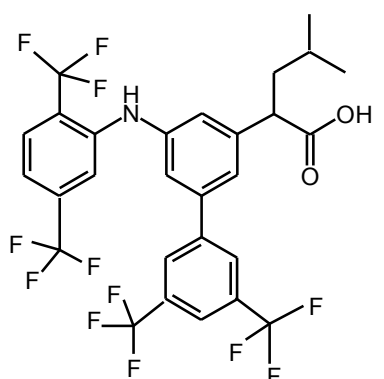
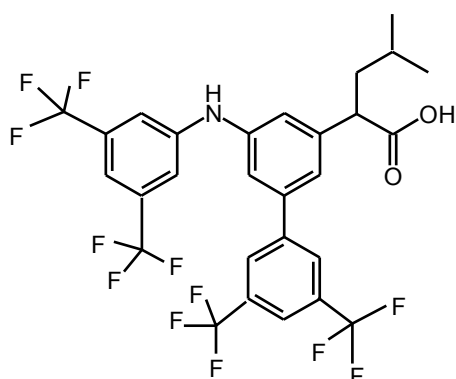








14



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 -секретази.

10. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-6 для одержання медикаменту для лікування хвороби, пов'язаної з підвищеним рівнем продукування А 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 -секретази, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-6 в суміші з інертним носієм.

13. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-6, в якій А означає О, 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 гідрокисполуки у трифлат та конденсування з бороною кислотою;
- необов'язково алкілування одержаної сполуки;
- видалення бензильної захисної групи;
- перетворення фенолу на біфеніловий етер;
- перетворення естеру на кислоту,
- необов'язково розділення рацемічної суміші на окремі енантіомери.

14. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-6, в якій А означає S, в якому здійснюють стадії, які зазначені в п. 13, за винятком того, що гідрид лужного металу замінений на придатну основу, бензиловий спирт замінений на арилтіол.

15. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-6, в якій А означає NH, 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 аніліном;
- видалення бензилетерної захисної групи;
- перетворення одержаної гідрокисполуки у трифлат та конденсування з бороною кислотою;
- необов'язково алкілування одержаного продукту;
- перетворення естеру на кислоту;
- необов'язково розділення рацемічної суміші на окремі енантіомери.

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 -секретази.

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- (А-бета, Абета або А β) пептиди різної довжини. Вважається, що їх різновид, яким є А β 1-42-пептид (Абета-42), є головним етіологічним фактором утворення амілоїду. Іншим різновидом є А 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 (А β), зокрема А β 42, і слугують переконливим аргументом на користь «гіпотези амілоїдного каскаду» (Tanzi та Bertram, 2005, Cell 120, 545). Ймовірність зв'язку між сімейством А β пептидів та патологією, такою як AD, посилює потребу у кращому розумінні механізмів продукування А β пептидів та свідчить про можливість досягнення терапевтичних ефектів за рахунок модулювання рівнів А β .

Вивільнення А β 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) А β пептиду, відповідно. Існує доказ того, що у секреторному шляху першою розщеплюється β -секретаза, що викликає секрецію s-APP β (s β) і утримання 11 kDa зв'язаного з мембраною карбокситермінального фрагмента (CTF). Вважається, що останній сприяє збільшенню А β пептидів після розщеплення γ -секретази. Кількість довшої ізоформи, А β 42, 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 А β 42 є головним каталізатором у патогенезі хвороби Альцгеймера.

На даний час стало зрозумілим, що активність γ -секретази не може пов'язуватися з єдиним конкретно 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, aph-1 і pen-2. Гетеродимер PS складається із аміно- і карбокситермінального PS фрагментів, утворених в процесі ендопроотеолізу 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.

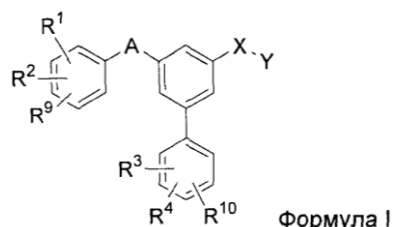
Для таргетування гамма-секретази у хворобі Альцгеймера пропонувалися різні стратегії, від прямого таргетування каталітичного сайту до створення субстрат-специфічних інгібіторів і модуляторів активності гамма-секретази (Marjaux та ін., 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volume 1, 1-6). Відповідно, був описаний ряд сполук, у яких присутні секретрази 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 побіч-

них 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:

A означає O, S або NH,

X означає зв'язок або групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 незалежно 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 , R_6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати кільце, або насичене або ненасичене, заміщене або незаміщене, 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 та 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 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} циклоалкіл, причому C_1 - C_4 -алкіл; гетероциклілі; і C_{3-7} циклоалкіл є необов'язково заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають F, Cl, Br, I та CF_3 ;

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

R_9 і R_{10} незалежно вибрані з групи, яку складають: H, F та CF_3 ;

та їх сольвати, гідрати, естери і 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 H карбоксигрупи замінений 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.

В іншому втіленні винаходу: A означає O або NH;

X означає групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 є, незалежно один від іншого, вибраними з групи, яку складають H, 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 і трет- C_4H_9 ; де в будь-якій з алкільних груп 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 R_5 , R_6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце;

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають H, 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, та 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 I, Br, F та Cl;

Y означає CO_2H ;

R_9 і R_{10} незалежно вибрані з групи, яку складають: H, F та CF_3 ;

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

В іншому втіленні винаходу:

A означає O або NH;

X означає $-CR_5R_6$, де R_5 і R_6 означають H, 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 , або трет- C_4H_9 ;

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають H, 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, та Cl; де зазначені $C_{(1-4)}$ алкіл та $C_{(1-4)}$ алкокси є необов'язково незалежно заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яку складають I, Br, F, та Cl;

Y означає CO_2H ;

R_9 і R_{10} незалежно вибрані з групи, яку складають: H, F, та CF_3 ;

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

В іншому втіленні винаходу:

A означає O або NH;

X означає $-CR_5R_6$, де R_5 і R_6 означають H, 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 , або трет- C_4H_9 ;

Y означає CO_2H ;

R_1 і R_2 незалежно вибрані з групи, яку складають CF_3 , H, F, Cl, OCH_3 , $C_{(1-4)}$ алкіл та CN.

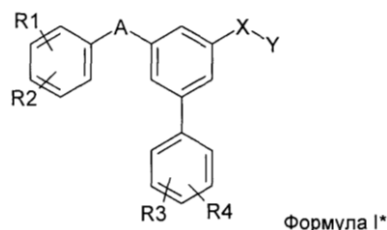
R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають H, CF_3 , F та Cl;

R_9 означає H або F;

R_{10} означає H;

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

В іншому втіленні винаходу об'єктом є сполука, що має загальну Формулу (I*)



в якій

A означає O, S або NH,

X 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 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 ; де в 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, 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 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; та C_{3-7} циклоалкіл, причому C_1-C_4 -алкіл; гетероциклі; та C_{3-7} циклоалкіл є необов'язково заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають F, Cl, Br, I та CF_3 ;

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

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 замінений 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, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, і трет-бутил.

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

"Гетероциклі" 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, азепін або гомопіперазин. "Гетероцикл" також означає азетидин.

У втіленнях, яким надається перевага, винахід стосується сполуки, що має загальну формулу (I),

в якій А, Х; Y; R₁ та R₂; і R₃, R₄, R₅ та R₆ незалежно один від іншого мають наступні значення:

А означає О; та/або

Х означає групу -CR₅R₆, де R₅ та R₆, незалежно один від іншого, вибрані з групи, яку складають Н; алкіл, вибраний з групи CH₃, C₂H₅, і-C₃H₇, н-C₃H₇, і-C₄H₉, н-C₄H₉, вліор-C₄H₉, трет-C₄H₉; причому в будь-якій з алкільних груп один або кілька атомів Н необов'язково можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають ОН, F, Cl, Br та I; та/або

R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно вибрані з групи, яку складають Н; ОН; C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси, заміщені частково або повністю F, Cl, Br, I; та/або

R₅ і R₆ означають Н; або R₅ означає Н, а R₆ означає CH₃, C₂H₅, C₃H₇ або C₄H₉ або їх ізомери; або R₁ і R₂ означають CH₃, або R₁, R₂ 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 А; Х; Y; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ та R₆ мають значення, визначені раніше.

Ще більша перевага надається сполуці, в якій А; Х; Y; R₁ і R₂; та R₃, R₄, R₅ і R₆, незалежно один від іншого, мають наступні значення:

А означає О;

Х означає групу -CR₅R₆, в якій R₅ і R₆ означають Н; або R₅ означає Н, а R₆ означає CH₃, C₂H₅, C₃H₇ або C₄H₉, або їх ізомери; або R₅ і R₆ означають CH₃, або R₅, R₆, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце; та/або

R₁, R₂, R₃ та R₄ незалежно вибрані з групи, яку складають Н; ОН; C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси, заміщені частково або повністю 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 А; Х; Y; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ та R₆ мають значення, визначені раніше.

Ще більша перевага надається сполуці, в якій А; Х; Y; R₁ і R₂; та R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно один від іншого мають наступні значення:

А означає О;

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

Y означає карбоксигрупу;

R₁, R₂, R₃ та R₄ незалежно вибрані з групи, яку складають Н, ОН, CH₃, OCH₃, CF₃, F та Cl;

та/або її солі або естеру.

В межах цієї групи втілень ще більша перевага надається випадку, в якому усі групи А; Х; Y; R₁ і R₂; та R₃, R₄, R₅ і R₆ мають значення, визначені раніше.

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

2-(5-(4-фторфенокси)-4'-

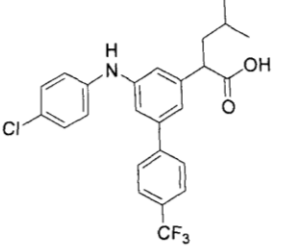
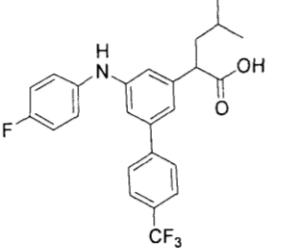
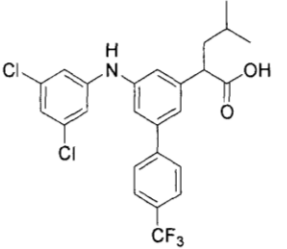
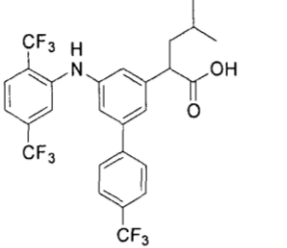
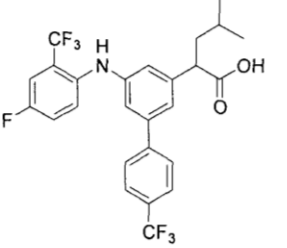
трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота (I)

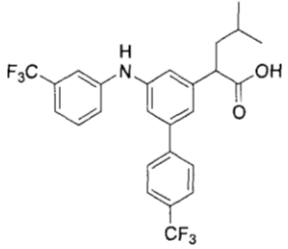
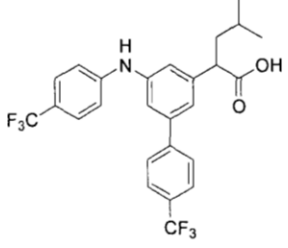
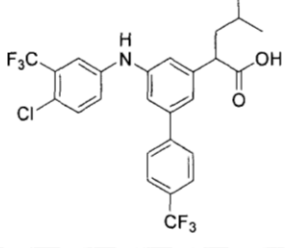
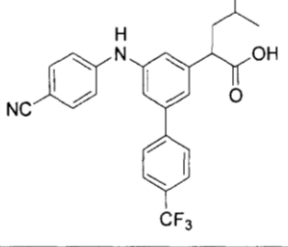
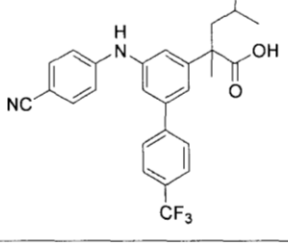
2-(5-(фенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота (II)

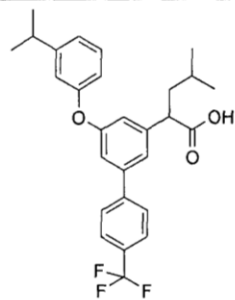
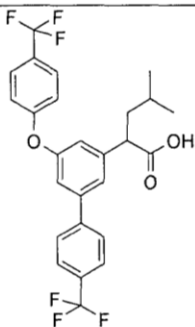
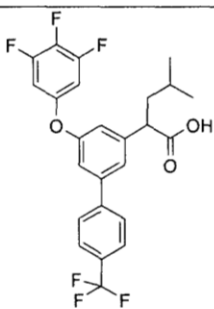
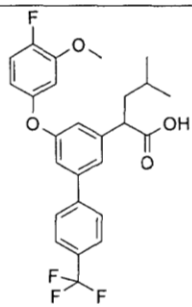
та їх сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі.

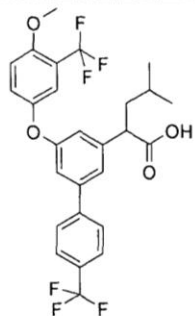
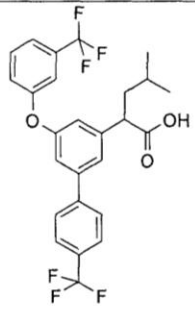
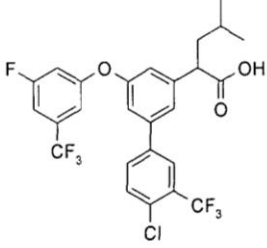
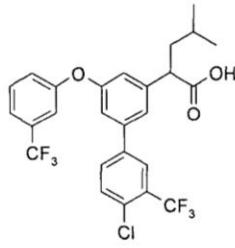
В іншому втіленні, винахід стосується сполук, вибраних з групи, яку складають:

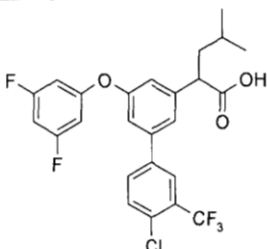
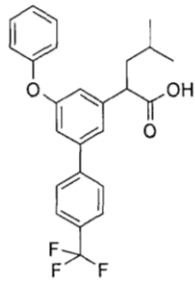
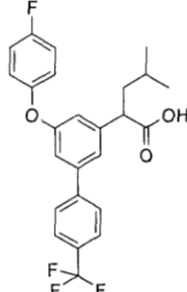
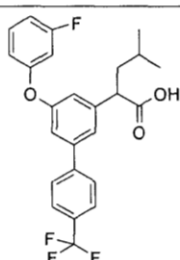
Сполука #	Структура	Хімічна назва
1		2-[5-(3,5-Дифторфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
2		2-[5-(2,4-Дифторфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
3		2-[5-(3,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
4		2-[5-(4-Ізопропілфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

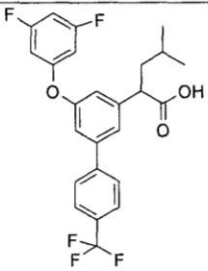
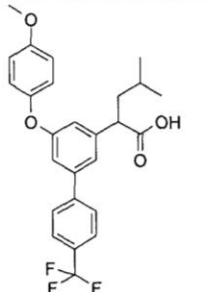
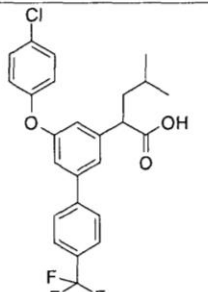
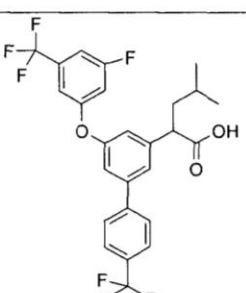
5		2-[5-(4-Хлорфеніламіно)-4'-трифторметил-біфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
6		2-[5-(4-Фторфеніламіно)-4'-трифторметил-біфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
7		2-[5-(3,5-Дихлорфеніламіно)-4'-трифторметил-біфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
8		2-[5-(2,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
9		2-[5-(4-Фтор-2-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

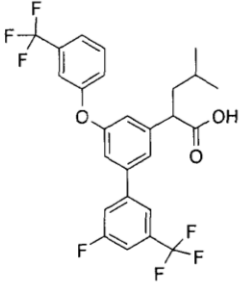
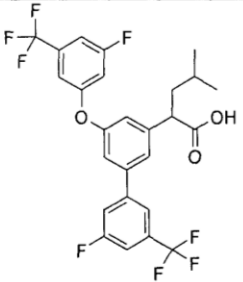
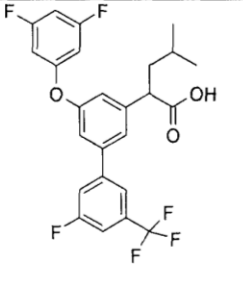
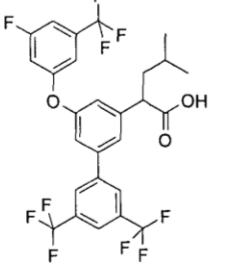
10		4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(3-трифторметилфеніламіно)біфеніл-3-іл]пентанова кислота
11		4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(4-трифторметилфеніламіно)біфеніл-3-іл]пентанова кислота
12		2-[5-(4-Хлор-3-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
13		2-[5-(4-Ціанофеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
14		2-[5-(4-Ціанофеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-2,4-диметилпентанова кислота

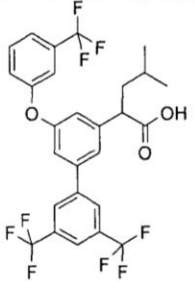
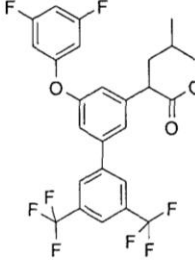
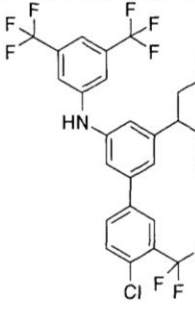
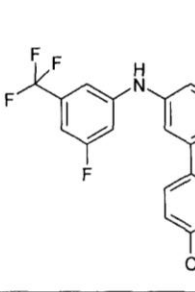
15		2-[5-(3-Ізопропілфенокси)-4'-трифторметил-біфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
16		4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(4-трифторметил-фенокси)біфеніл-3-іл]-пентанова кислота
17		4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(3,4,5-трифтор-фенокси)біфеніл-3-іл]-пентанова кислота
18		2-[5-(4-Фтор-3-метоксифенокси)-4'-трифторметил-іфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

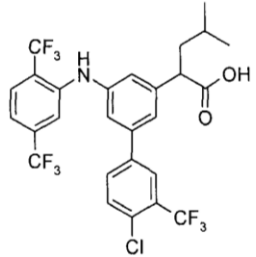
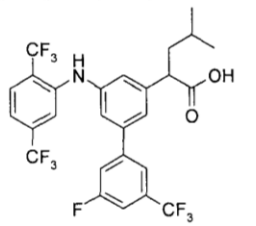
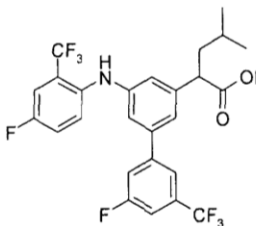
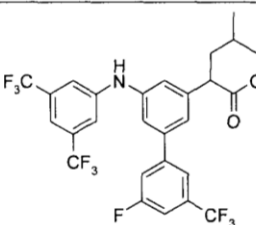
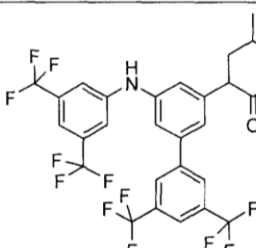
19		2-[5-(4-Метокси-3-трифторметилфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
20		4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]-пентанова кислота
21		4-Метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]-пентанова кислота
22		4-Метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота

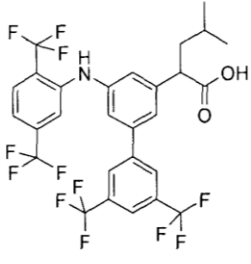
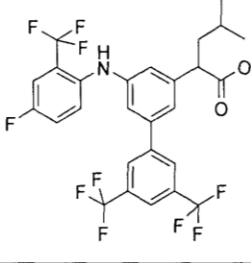
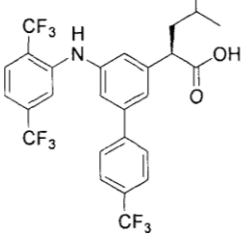
23		4-Метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3,5-дифторфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота
24		4-Метил-2-(5-фенокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота
25		2-[5-(4-Фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
26		2-[5-(3-Фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

27		2-[5-(3,5-Дифторфенокси)-4'-трифторметил- біфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
28		2-[5-(4-Метоксифенокси)-4'-трифторметил- біфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
29		2-[5-(4-Хлорфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл- 3-іл]-4-метилпентанова кислота
30		2-[5-(3-Фтор-5-трифторметилфенокси)-4'- трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

31		2-[3'-Фтор-5'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
32		2-[3'-Фтор-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)-5'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
33		2-[5-(3,5-Дифторфенокси)-3'-фтор-5'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
34		2-[5-(3-Фтор-5-трифторметилфенокси)-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

35		2-[3',5'-Біс-трифторметил-5-(3-трифторметил-фенокси)біфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
36		2-[5-(3,5-Дифторфенокси)-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
37		2-[5-(3,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-хлор-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
38		2-[4'-Хлор-5-(3-фтор-5-трифторметил-феніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

39		2-[4'-Хлор-5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
40		2-[5'-Фтор-5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
41		2-[5'-Фтор-5-(4-фтор-2-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
42		2-[5'-Фтор-5-(3,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
43		2-[5-(3,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

44		2-[5-(2,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
45		2-[5-(4-Фтор-2-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота
46		(R)-2-[5-(2,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

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

Деякі із сполук винаходу та/або їх солі або естери будуть існувати в різних стереоізомерних формах. Усі ці форми є об'єктами винаходу.

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, фосфору 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 моду-

люючої 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 методики 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 вищеприписаних 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.

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 мнимих 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 активності" включає як інгібування, так і активацію Notch-обробної активності певним фактором.

Сполука визначається як така що не має впливу на Notch-обробку активності, 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 фахівцю в даній галузі.

Типові випробування, придатні для вимірювання продукування 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 її здатність розщеплювати субстрат.

Концентрація різних продуктів γ -секретазного розщеплення (А 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 А β пептидів в середовищі культивованих клітин та біологічних 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 А β пептидів із специфічними антитілами та визначення і кількісний аналіз фрагментів пептидів за допомогою часопротічної мас-спектрометрії з лазерною іонізацією та десорбцією з рідкої матриці.

Типові випробування, придатні для вимірювання продукування А β 40 та А β 42 пептидів за допомогою імуноферментного 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 модифі-

кації, 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 -секретаз.

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

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

Перевага надається застосуванню сполуки для модулювання активності γ -секретаз, 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 А β 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, тварин-

ного 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 носії у випадку розчинів 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 рН 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 носії, 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 етилового 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 бензилоксибромфенілоцтової кислоти. Він може бути сконденсований з бороновою 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).

У випадку необхідності сполука може бути алкілювана обробкою в придатному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, придатною основою, такою як діалкіламід металу, зазвичай

ЛДА, та придатним галогенідом при відповідній температурі, зазвичай -78°C.

Видалення бензильної 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.

Фенол може бути перетворений на біфеніловий етер багатьма способами, відомими фахівцям в даній галузі, наприклад, D.A. Evans та ін. Tetrahedron Lett. (1998), 39, 2937, Hosseinzaden R. та ін. Synlett (2005), 7, 1101. Зазвичай фенол обробляють третинним аміном, таким як триетиламін, ацетатом металу, таким як ацетат міді, арилбороновою кислотою та придатним розчинником, таким як дихлорметан, в присутності агента, такого як 4Å молекулярні сита.

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

В іншому втіленні сполуки, в яких А означає S, можуть бути отримані шляхом обробки дибромфторбензолу арилтіолом в присутності придатної основи, такої як карбонат калію, в придатному апротонному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід. Продукт може бути оброблений відповідним похідним маленової кислоти, таким як трет-бутиловий естер етилового естер маленової кислоти, в присутності гідриду лужного металу, зазвичай гідриду натрію, та галогеніду металу, зазвичай галогеніду міді, переважно броміду міді. Подальшою обробкою в кислотному розчиннику, такому як оцтова кислота, при підвищеній температурі, одержують естер арилтіобромфенілоцтової кислоти. Він може бути сконденсований з бороновою 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).

При необхідності сполука може бути алкілювана шляхом обробки в придатному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, відповідною основою, такою як діалкіламід 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 калію, в присутності води та інших придатних розчинників, таких як етанол.

В іншому втіленні для одержання сполуки згідно з даним винаходом, в якій А означає NH, дибромфторбензол може бути оброблений бензиловим спиртом в присутності гідрид лужного металу, зазвичай гідрид натрію, в придатному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Продукт може бути оброблений відповідним похідним маленової кислоти, таким як трет-бутиловий естер етилового естер маленової кислоти, в присутності гідриду лужного металу, зазвичай гідриду натрію,

та галогеніду металу, зазвичай галогеніду міді, переважно броміду міді. Подальшою обробкою в кислотному розчиннику, такому як оцтова кислота, при підвищеній температурі, одержують естер бензилоксибромфенілоцтової кислоти. Він може бути сконденсований з аніліном в різних умовах, відомих фахівцям для такої конденсації Хартвіга-Бухвальда (Hartwig-Buchwald), зазвичай таких, як описано Hartwig J.F. в *Modern Arene Chemistry*, (2002) pp107-168.

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 бороновою 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-третилфосфін)паладій (0).

При необхідності продукт може бути алкілований 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.

Якщо сполуки винаходу отримують у вигляді рацематів, вони можуть бути розділені на їх енантіомери методами, відомими фахівцям, зазвичай з використанням хіральної ВЕРХ.

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

- a) одержання сполуки згідно з винаходом
- b) 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; інтравентрикулярні ін'єкції можна сприяти шляхом застосування інтравентрикулярного катетера, наприклад, приєднаного до резервуару, такого як резервуар Оттмауа. 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).

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 and 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, Aricept/Donpezil (Ари-септ/Донепезил) та Cognex/Tacrine (Ког-некс/Такрин) (усі інгібітори ацетилхолінестерази) приймаються орально, Axura/Memantine (Акс-ура/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 відхилятися 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 придатних дозувань для внутрішньовенного введення загалом складають близько 20-500 мкг активної сполуки на кілограм ваги тіла. Інтервали придатних 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 мишача 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 Kawarabayashi T (2001) J. Neurosci. 21, 372; Frautschy та ін. (1998) Am. J. Pathol. 152, 307; Irizarry 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, фахівцеві 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. %.

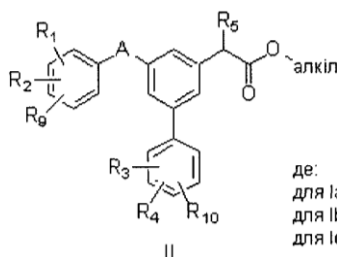
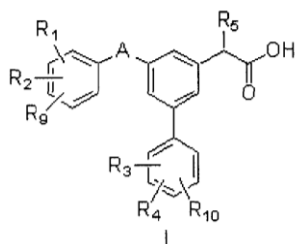
В даному контексті, якщо не зазначено інше, термін "по суті вільний від відповідних(ої) сольових(ої) форм(и)", використовуваний при описуванні сполуки формули (I), буде означати, що мольний % відповідних(ої) сольових(ої) форм(и) у виділеній основі формули (I) складає менше, ніж приблизно 5 мол. %, переважно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

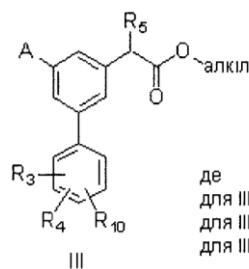


де:
для Ia і IIa A є NH
для Ib і IIb A є O
для Ic і IIc A є S

Сполука IIa, в якій A означає NH, може бути отримана сполученням сполуки IIIa або IIIb з ариламином в типових умовах Буквальда (Buckwald) або Хартвіга (Hartwig), наприклад, в толуолі, діоксані або ТГФ в присутності трет-бутоксиду калію та каталізатора, наприклад, ацетату паладію(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) або паладію(0), транс-дибензильденацетону при підвищеній температурі (в інтервалі 80-180°C), або реакція може здійснюватися в мікрохвильовому реакторі. Сполука IIb, в якій A означає O, може бути отримана сполученням фенолу IIIc з арилбороною кислотою в дихлорметані (ДХМ) в присутності основи (такої як диметиламінопіридин (ДМАП), або триетиламін), молекулярних сит та $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ при кімнатній температурі в умовах, подібних до тих, що описані в D. Evans, та ін. *Tetrahedron Letters* (1980, 39(19), 2937-2940). Альтернативно, сполуки IIb і IIc, в яких A означає O та S, відповідно, можуть бути отримані за реакцією сполучення IIIa або IIIb з арилфенолами або тіофенолами. Сполука IIb може також бути отримана із сполуки IIIc взаємодією з метансульфонілангідридом в ДХМ в присутності триетиламіну, і потім одержані метансульфонати можуть бути конденсовані з фенолами або тіофенолами в апротонному розчиннику в присутності основи, наприклад, діізопропілетиламіну. Різні умови реакції для синтезу діариллових етерів див. в оглядовій статті Rok Frian та Danijel Kikkelj (*Synthesis* 2006, № 14, стор. 2271-2285). Сполука IIb може також бути отримана із сполуки IIIc взаємодією з метансульфонілангідридом в ДХМ в присутності триетиламіну, і потім одержані метансульфонати можуть бути конденсовані з фенолами або тіофенолами в апротонному розчиннику в присутності основи, наприклад, діізопропілетиламіну.

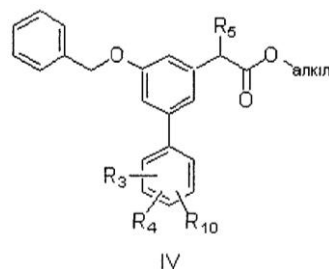
Сполука IIIa може бути отримана за реакцією фенолу IIIc з трифторметансульфовим ангідридом в ДХМ в присутності аміну, такого як піридин або триетиламін, при 0°C. Проміжна сполука IIIb може бути отримана за реакцією фенолу IIIc з концентрованою HCl або HBr, або HI, при підвищеній температурі (в інтервалі 25-120°C). Альтернативно, сполука IIIb може бути отримана в м'яких умовах обробкою відповідного трифлату IIIc пінакобораном в діоксані в присутності триетиламіну, каталізованого PdCl_2 , з одержанням арилпінакоборонатного естеру, який потім обробляють галогенідом міді (II) в суміші метанол-вода за методикою, описаною Nesmejanow та ін. (*Chem Ber.* 1960, 2729). Вищезгаданий пінакоборонатний естер можна також піддавати взаємодії з NaI у водному ТГФ в присутності хлорамінів-Т з одержанням

арилйодиду за методикою, описаною J. W. Huffman та ін. (*Synthesis*, 2005, 547).

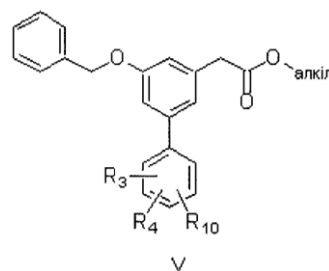


де
для IIIa, A є OTf,
для IIIb, A є Cl, Br або I,
для IIIc, A є OH

Сполука IIIc може бути отримана дебензильованням сполуки IV шляхом гідрування в спирті, наприклад, MeOH або EtOH, в присутності Pd-C. Дебензильовання також може бути здійснене з іншими реагентами, такими як BBr_3 в ДХМ, NaCN в ДМСО/120-200°C або LiCN в ДМФ/120-200°C.

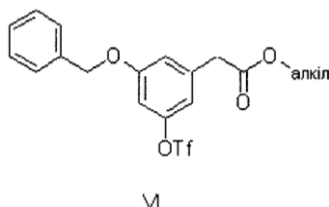


Сполука IV може бути отримана алкілюванням сполуки V або алкіл- або алкенілгалогенідом. Обробка сполуки V в ТГФ або іншому апротонному розчиннику основою, наприклад, літій біс(трисметилсиліл)амідом, натрій біс(трисметилсиліл)амідом або літій діізопропіламідом при -78°C з наступним додаванням електрофілу,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

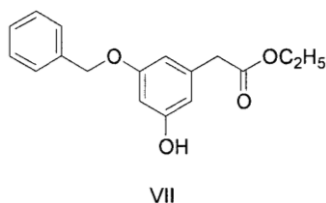


Сполука V може бути отримана із сполуки VI реакцією сполучення з арилбороною кислотою в

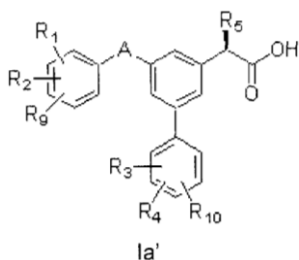
умовах Сузукі водного карбонату натрію в ДМЕ в присутності $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Аналогічним чином, трифлати можуть бути перетворені на боронатні естери в умовах, описаних вище, і потім можуть піддаватися сполученню з арилбромідами або арилхлоридами з одержанням сполуки V.



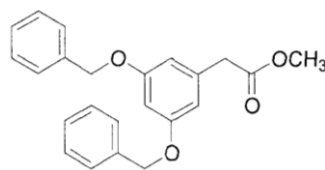
Проміжна сполука VI може бути отримана із сполуки VII реакцією з трифторметансульфоновим ангідридом в ДХМ в присутності одного еквіваленту піридину при 0°C .



Проміжна сполука VII може бути отримана шляхом моно-дебензилювання сполуки VIII. Селективне моно-дебензилювання 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.



Сполуки IXa і IXb, в яких A означає NH, можуть бути отримані сполученням сполуки Xa та Xb, відповідно, з ариламінами в типових умовах Буквальда (Buckwald) або Хартвіга (Hartwig), наприклад, в толуолі, діоксані або ТГФ в присутності трет-бутоксиду калію та каталізаторів $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ або $\text{Pd}(\text{dba})_2$. Сполуки IXa та IXb, в яких A означає O, можуть бути отримані взаємодією сполуки XIa та XIb, відповідно, з арилбороновими кислотами у ДХМ та ДМАП в присутності $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ і

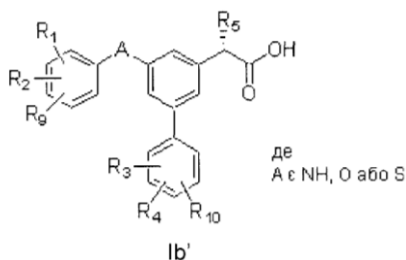


VIII

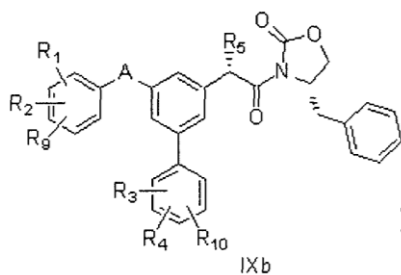
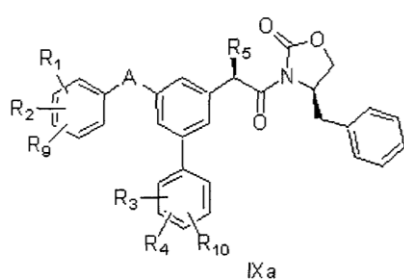
Проміжна сполука VIII може бути легко отримана взаємодією метилового естеру 3,5-дигідроксифенілоцтової кислоти (серійного випуску) з бензилбромідом та карбонатом калію в ДМФ при кімнатній температурі.

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.

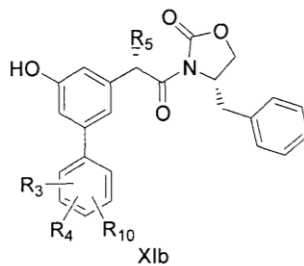
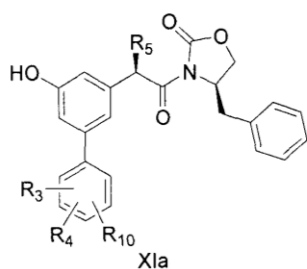
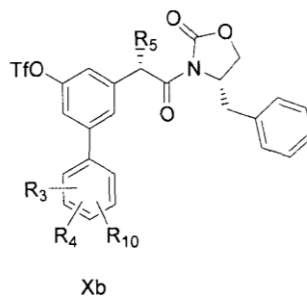
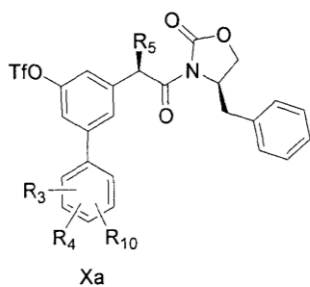
Обидва енантіомери сполуки I можуть бути отримані хіральним синтезом. Сполуки Ia та Ib можуть бути отримані шляхом видалення хіральних допоміжних груп із сполук IXa та IXb, відповідно, за допомогою гідроксиду літію у водному ТГФ в присутності пероксиду водню.



молекулярних сит. Сполуки IXa та IXb, в яких A означає O або S, також можуть бути отримані з Xa та Xb, відповідно, взаємодією з фенолами або тіофенолами в ДХМ та ДМАП в присутності $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ і молекулярних сит. Сполуки Xa та Xb можуть бути отримані шляхом взаємодії фенолів XIa і XIb з трифторметансульфоновим ангідридом в ДХМ в присутності амінів, таких як піридин або триетиламін при 0°C .

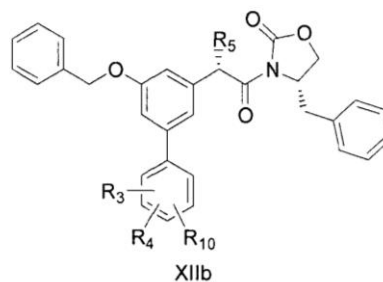
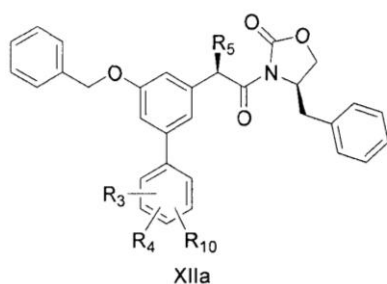


де
A є NH, O або S



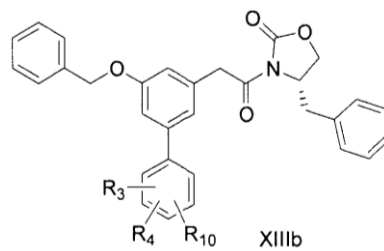
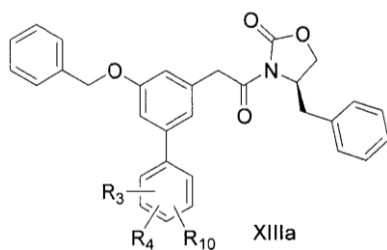
Сполуки XIa та XIb можуть бути отримані дебензилюванням сполук XIIa та XIIb, відповідно,

гідратуванням в спиртовому розчиннику, наприклад, MeOH або EtOH, в присутності Pd-C.

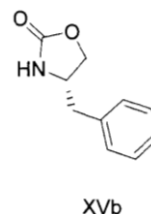
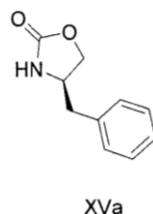
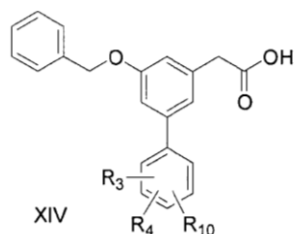


Сполуки XIIa та XIIb можуть бути отримані алкілюванням сполуки XIIIa та XIIIb, відповідно, алкілгалогенідом або алкенілгалогенідом. Обробка сполук XIIIa та XIIIb в ТГФ або інших апротонних розчинниках основами, наприклад, літій біс(триметилсиліл)амідом, натрій

біс(триметилсиліл)амідом або літій діізопропіламідом, при -78°C , 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 сполученням або з R-ізомером 4-бензилоксазолідинону XVa або S-ізомером 4-бензилоксазолідинону XVb за методом Еванса. Проміжна сполука XIV може взаємодіяти з півалоїлхлоридом, оксалілхлори-



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 dxp400. РХМС здійснювали на Agilent 1100 з використанням ZORBAX® SB-C18, 4,6x75 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
A	1 мл/хвил.	0-1,5-95%MeCN 1,5-6 хвил. 95% 4,5-5 хвил. 95%-5%MeCN

Абревіатури

Ac	Ацетил
d	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
Me	Метил

дом 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.

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 (i): Одержання 2-(5-(4-фторфенокси)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанової 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 (x3), 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 (14,7 г, 65 ммоль) у вигляді безбарвної рідини з 69% виходом. 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 етилової кислоти малонової 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 (1M водн., 100 мл) і суміш екстрагували ізогексаном (х3). Об'єднані органічні екстракти промивали розчином HCl (1M 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 елюювання, відновленого 1-бензилокси-3,5-дибромбензолу (3,2 г, 9,4 ммоль) з 35% виходом та трет-бутилового естеру етилового естеру (3-бензилокси-5-бромфеніл)малонової кислоти (7,2 г, містить 1,4 еквіваленти трет-бутилового естеру етилового естеру малонової кислоти, 10 ммоль) у вигляді безбарвної рідини з 37% виходом. трет-Бутиловий естер етиловий естер 2-(3-бензилокси-5-бромфеніл)малонової кислоти (7,2 г, містить 1,4 еквіваленти трет-бутилового естеру етилового естеру малонової кислоти, 10 ммоль) розчиняли в льодяній АсОН (50 мл) і нагрівають до кипіння протягом 12 годин. АсОН видаляли при зниженому тиску. Залишок виливали в Na₂CO₃ розчин (насич. водн.) і суміш екстрагували EtOAc (х3). 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 (6,8 г, 9,7 ммоль) у вигляді рідини жовтого кольору з 97% виходом. 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).

Одержання етилового естеру (5-бензилокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)оцтової кислоти
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 Na₂CO₃ (14,4 ммоль, 2 M 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 (х3). 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'-трифторметилбifenіл-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 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанової кислоти

Розчин ЛДА (4,5 мл 1,8 M в ТГФ, 8 ммоль) додавали краплями при перемішуванні до розчину етилового естеру (5-бензилокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)оцтової кислоти (3 г, 7,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C перед додаванням краплями йодпропану (0,85 мл,

8,7 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 (х3). 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 одержанням етилового естеру 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанової кислоти (2,2 г) у вигляді масла з 66% виходом.

Одержання 2-(5-(4-фторфенокси)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанової кислоти

Етиловий естер 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанової кислоти (1,1 г, 2,4 ммоль) розчиняли в EtOH (10 мл) і перемішували з 10% Pd/C (116 мг) в атмосфері водню. Через 19 годин суміш фільтрували через целіт і концентрували у вакуумі з одержанням етилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанової кислоти (0,85 г) у вигляді безбарвного масла.

Триетиламін (100 мкл, 0,72 ммоль) додавали при перемішуванні до суміші етилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанової кислоти (90 мг, 0,25 ммоль), Cu(OAc)₂ (68 мг, 0,38 ммоль), 4-фторфенілборонової кислоти (70 мг, 0,57 ммоль), 4Å молекулярних сит (25 мг, порошкоподібних) та ДХМ (2 мл) при кімнатній температурі на відкритому повітрі. Через 24 години реакційну суміш завантажували на кремнезем та очищали (0-10% етилацетат в бензині) з одержанням етилового естеру 2-(5-(4-фторфенокси)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанової кислоти (67 мг) у вигляді безбарвного масла.

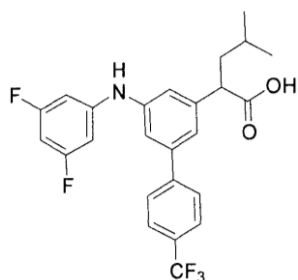
Естер розчиняли в ТГФ (1,2 мл) і обробляли 1M розчином КОН в суміші 6:1 MeOH/вода (0,3 мл, 2 екв.). Через 65 годин суміш розбавляли водою (5 мл) і потім підкисляли 1M HCl (водн.). Суміш екстрагували етилацетатом (2x5 мл), потім об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі з одержанням 2-(5-(4-фторфенокси)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанової кислоти (57 мг, 90%) у вигляді смоли блідо-рожевого кольору РХМС. Метод А - 3,65 хвил.

Приклад (ii) 2-(5-(фенокси)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанова кислота

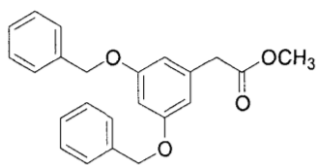
За методикою, аналогічною Прикладу 1, використовуючи фенілборонову кислоту замість 4-фторфенілборонової кислоти, отримували 2-(5-(фенокси)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)пентанову кислоту РХМС Метод А - 3,69 хвил.

Приклад 1

2-[5-(3,5-Дифторфеніламіно)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

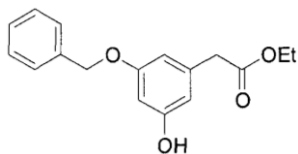


а) Метиловий естер (3,5-біс-бензилоксифеніл)оцтової кислоти



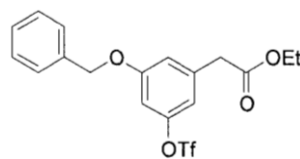
Суміш метилового естеру (3,5-дигідроксифеніл)оцтової кислоти (від Aldrich, 70 г, 0,385 моль), бензилброміду (137 мл, 1,16 моль), карбонату калію (160 г, 1,16 моль) та ДМФ (1,5 л) у атмосфері азоту N_2 механічно перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану реакційну суміш виливали в 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



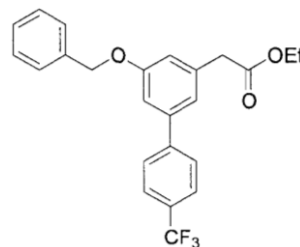
Розчин 50 г (1,38 моль) метилового естеру 3,5-біс-бензилоксифеніл)оцтової кислоти та NaOH (6,6 г, 1,65 моль) в 1 л EtOH в присутності 10% Pd-C гідрували в шейкері Парра доти, поки не витрачався один еквівалент водню. Суміш підкисляли за допомогою конц. HCl і потім каталізатор та розчинник видаляли з 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 $0^\circ C$. До цього холодного розчину додавали трифторметансульфоновий ангідрид (65,6 мл, 0,39 моль) понад 1,5 години, підтримуючи температуру зсередини нижче $5^\circ C$, і перемішували протягом додаткових 0,5 години при $0^\circ C$. 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 (2x100 мл). Об'єднані фракції промивали водою (2x100 мл), насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (2x100 мл) та насиченим розчином солі (2x100 мл). Органічні фракції сушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі з одержанням рідини червонуватого 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.

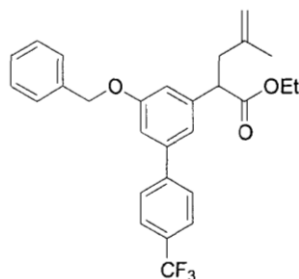
д) Етиловий естер (5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти



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-диметоксиетану (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 ($95^\circ C$) протягом 2,5 годин. Суміш червоно-коричневого кольору розбавляли EtOAc (0,5 л) і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (3x200 мл) та насиченим розчином солі (2x200 мл). Органічні фракції сушили (Na_2SO_4) в концентрували у вакуумі. Сирю суміш очищали хроматографією на ISCO колонці з силікагелем з одержанням етилового естеру (5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-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),

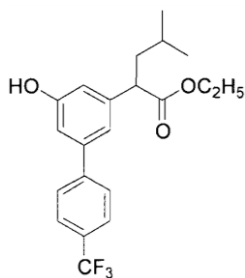
7,34-7,49 (м, 5Н), 7,67 (с, 4Н); Розраховано для $C_{24}H_{21}F_3O_3$ (M+H) 415,14, Отримано 415,2.

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



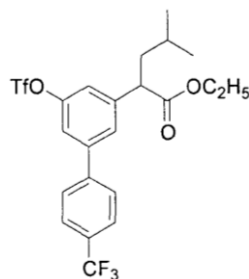
До розчину сполуки 1d (4,9 г, 11,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°C додавали краплями $\text{Li}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ (1N в ТГФ, 14,2 мл, 14,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -78°C і потім додавали краплями 3-бром-2-метилпропен (1,25 мл, 12,4 ммоль). Розчин повільно нагрівали 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 сполуки 1e (5,1 г, 92%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 1,19-1,29 (м, 3Н), 1,74 (с, 3Н), 2,47 (м, 1Н), 2,85 (м, 1Н), 3,83 (м, 1Н), 4,11 (м, 2Н), 4,72 (с, 1Н), 4,77 (с, 1Н), 5,12 (с, 2Н), 7,03 (с, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 7,15 (с, 1Н), 7,35-7,48 (м, 5Н), 7,67 (с, 4Н); Розраховано для $C_{28}H_{27}F_3O_3$ (M+H) 469,19, Отримано 469.

ф) Етиловий естер 2-(5-Гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-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 сполуки 1f (4,2 г, 100%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,92 (д, J=6,6 Гц, 6Н), 1,25 (м, 3Н), 1,49-1,61 (м, 1Н), 1,65-1,70 (м, 1Н), 1,95-2,05 (м, 1Н), 3,67 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 4,10-4,29 (м, 2Н), 6,91 (с, 1Н), 6,97 (т, J=2,0 Гц, 1Н), 7,08 (с, 1Н), 7,65 (с, 4Н); Розраховано для $C_{21}H_{23}F_3O_3$ (M+H) 381,16, Отримано 381.

г) Етиловий естер 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-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 сполуки 1g (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, 6Н), 1,22-1,28 (м, 3Н), 1,46-1,52 (м, 1Н), 1,69 (ддд, J=13,82, 7,09, 6,97 Гц, 1Н), 1,98-2,06 (м, 1Н), 3,75 (т, J=7,83 Гц, 1Н), 4,10-4,21 (м, 2Н), 7,31 (с, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,65-7,75 (м, 4Н); Розраховано для $C_{22}H_{22}F_6O_5S$ (M+H) 513,11, Отримано 513.

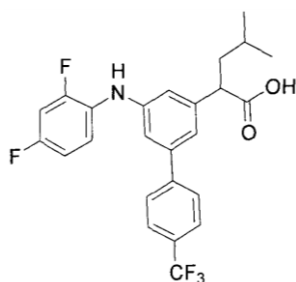
h) 2-[5-(3,5-Дифторфеніламіно)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

Суміш сполуки 1g (50 мг, 0,098 ммоль), 3,5-дифтораніліну (20 мг, 0,156 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,6 мг, 0,029 ммоль), рацемічного-2-(ди-трет-бутилфосфіно)-1,1'-бінафтилу (35 мг, 0,088 ммоль) та трет-бутоксиду натрію (NaOt-Bu) (11,3 мг, 0,12 ммоль) в толуолі (1,5 мл) нагрівали при 85°C протягом 17 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин розподіляли між EtOAc та H_2O . Органічний шар сушили (Na_2SO_4), концентрували та очищали колонковою хроматографією з одержанням проміжної сполуки етилового естеру.

Суміш вищезазначеної проміжної сполуки і 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 та воду і суміш підкисляли за допомогою 1N HCl. Органічну фазу відокремлювали, і водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили, концентрували та очищали колонковою хроматографією з одержанням 38 мг (84%, 2 стадії) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,91-1,00 (м, 6Н), 1,51-1,62 (м, 1Н), 1,70-1,80 (м, 1Н), 1,99 (дд, J=7,83, 5,87 Гц, 1Н), 3,71 (т, J=7,70 Гц, 1Н), 6,01 (ш с, 1Н), 6,30-6,40 (м, 1Н), 6,50-6,60 (м, 2Н), 7,13 (д, J=1,71 Гц, 1Н), 7,18-7,29 (м, 2Н), 7,62-7,72 (м, 4Н); Розраховано для $C_{25}H_{22}F_5NO_2$ (M+H) 464,16, Отримано 464.

Приклад 2

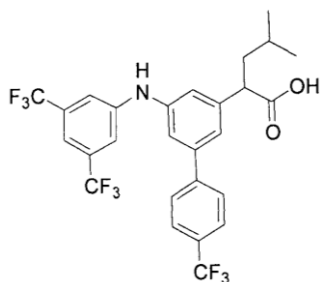
2-[5-(2,4-Дифторфеніламіно)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



Вказану в заголовку сполуку отримували з 2,4-дифтораніліну та сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,88-0,99 (м, 6H), 1,56 (дт, $J=13,39$, 6,63 Гц, 1H), 1,72 (ддд, $J=13,69$, 7,21, 6,97 Гц, 1H), 1,94-2,06 (м, 1H), 3,69 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 5,70 (ш с, 1H), 6,78-6,85 (м, 1H), 6,90 (ддд, $J=10,94$, 8,38, 2,93 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,04-7,14 (м, 2H), 7,24-7,33 (м, 1H), 7,64 (к, $J=8,31$ Гц, 4H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{O}_2$ (M+N) 464,16, Отримано 464.

Приклад 3

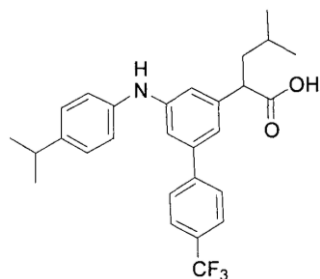
2-[5-(3,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували з 3,4-біс-трифторметиланіліну та сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,88-1,00 (м, 6H), 1,56 (ддд, $J=13,33$, 6,85, 6,72 Гц, 1H), 1,71-1,81 (м, 1H), 1,95-2,06 (м, 1H), 3,70-3,79 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,25 (д, $J=4,89$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,62-7,72 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_9\text{NO}_2$ (M+N) 564,15, Отримано 564.

Приклад 4

2-[5-(4-Ізопропілфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

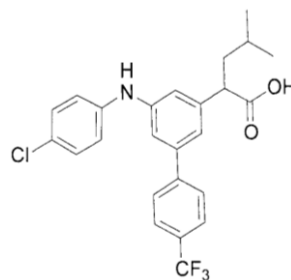


Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-ізопропіланіліну та сполуки 1g в умовах, описаних

в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,87-0,98 (м, 6H), 1,20-1,31 (м, 6H), 1,52-1,63 (м, 1H), 1,72 (ддд, $J=13,69$, 7,21, 6,97 Гц, 1H), 1,94-2,05 (м, 1H), 2,88 (дт, $J=13,69$, 6,85 Гц, 1H), 3,67 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 6,99-7,10 (м, 4H), 7,11-7,20 (м, 3H), 7,59-7,69 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_2$ (M+N) 470,22, Отримано 470.

Приклад 5

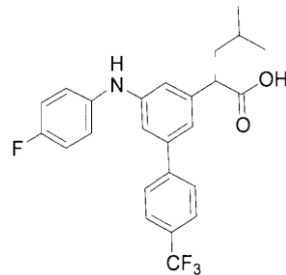
2-[5-(4-Хлорфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-хлораніліну та сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,89-0,98 (м, 6H), 1,56 (ддд, $J=13,33$, 6,85, 6,72 Гц, 1H), 1,72 (ддд, $J=13,69$, 7,21, 6,97 Гц, 1H), 1,94-2,06 (м, 1H), 3,68 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 6,98-7,06 (м, 3H), 7,09 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,20-7,31 (м, 2H), 7,64 (к, $J=8,56$ Гц, 4H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ (M+N) 462,14, Отримано 462.

Приклад 6

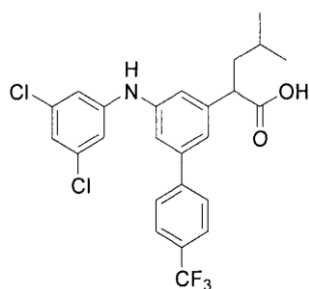
2-[5-(4-Фторфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-фтораніліну та сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,93 (дд, $J=6,60$, 1,22 Гц, 6H), 1,51-1,62 (м, 1H), 1,71 (ддд, $J=13,82$, 7,09, 6,97 Гц, 1H), 1,97 (ддд, $J=13,57$, 7,70, 7,58 Гц, 1H), 3,67 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 6,95-6,97 (м, 1H), 6,99-7,09 (м, 6H), 7,63 (к, $J=8,56$ Гц, 4H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$ (M+N) 446,17, Отримано 446.

Приклад 7

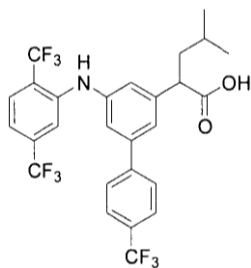
2-[5-(3,5-Дихлорфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували з 3,5-дихлораніліну та сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,90-1,00 (м, 6H), 1,55 (ддд, $J=13,33$, 6,85, 6,72 Гц, 1H), 1,71-1,81 (м, 1H), 1,93-2,05 (м, 1H), 3,71 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 5,90 (ш с, 1H), 6,87-6,96 (м, 3H), 7,13 (д, $J=1,47$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=1,71$ Гц, 2H), 7,62-7,73 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2$ (M+H) 496,10, Отримано 496.

Приклад 8

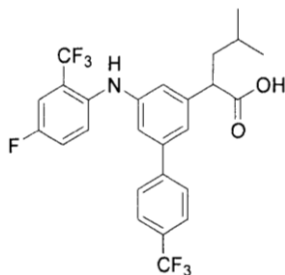
2-[5-(2,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували з 2,5-біс-трифторметиланіліну сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_9\text{NO}_2$ (M+H) 564,15, Отримано 564.

Приклад 9

2-[5-(4-Фтор-2-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

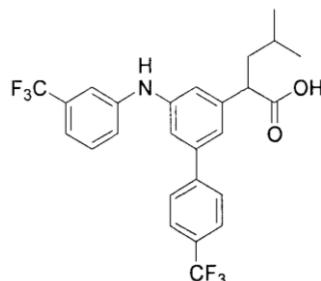


Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-фтор-2-трифторметиланіліну та сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,90-1,00 (м, 6H), 1,57 (дт, $J=13,27$, 6,69 Гц, 1H), 1,71 (ддд, $J=13,69$, 7,21, 6,97 Гц, 1H), 1,95-2,06 (м, 1H), 3,69 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 7,02 (д, $J=1,71$ Гц, 1H), 7,10-7,19 (м, 3H), 7,33 (дд, $J=8,68$, 3,06 Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=9,05$,

4,89 Гц, 1H), 7,65 (к, $J=8,40$ Гц, 4H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_7\text{NO}_2$ (M+H) 514,15, Отримано 514.

Приклад 10

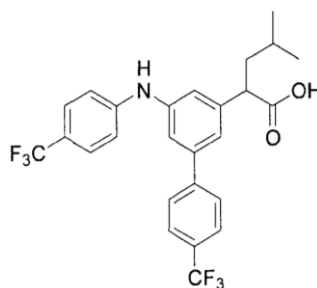
4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(3-трифторметилфеніламіно)біфеніл-3-іл]пентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували з 3-трифторметиланіліну та сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,90-1,00 (м, 6H), 1,57 (дт, $J=13,39$, 6,63 Гц, 1H), 1,70-1,79 (м, 1H), 1,94-2,05 (м, 1H), 3,71 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,12-7,23 (м, 5H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,66 (к, $J=8,40$ Гц, 4H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_2$ (M+H) 496,16, Отримано 496.

Приклад 11

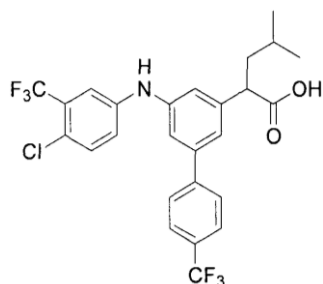
4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(4-трифторметилфеніламіно)біфеніл-3-іл]пентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-трифторметиланіліну та сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,95 (д, $J=6,36$ Гц, 6H), 1,57 (дт, $J=13,27$, 6,69 Гц, 1H), 1,74 (ддд, $J=13,69$, 7,21, 6,97 Гц, 1H), 1,96-2,05 (м, 1H), 3,66-3,76 (м, 1H), 7,07-7,12 (м, 2H), 7,14-7,20 (м, 2H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,50 (д, $J=8,56$ Гц, 2H), 7,62-7,72 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClF}_6\text{NO}_2$ (M+H) 496,16, Отримано 496.

Приклад 12

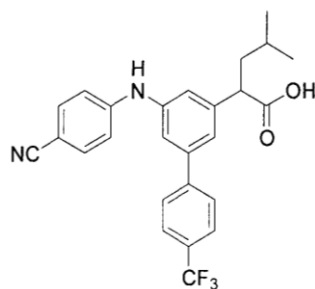
2-[5-(4-Хлор-3-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-хлор-3-трифторметиланіліну та сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,88-0,98 (м, 6H), 1,55 (ддд, $J=13,33, 6,85, 6,72$ Гц, 1H), 1,67-1,75 (м, 1H), 1,92-2,01 (м, 1H), 3,71 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=1,71$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,26-7,34 (м, 2H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,71-7,80 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClF}_6\text{NO}_2$ (M+H) 530,12, Отримано 530.

Приклад 13

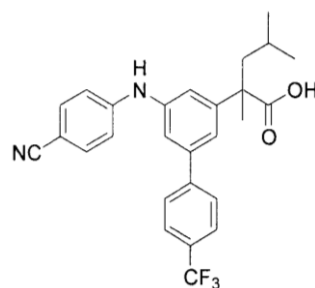
2-[5-(4-Ціанофеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-ціаноаніліну та сполуки 1g в умовах, описаних в Прикладі 1; Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) 453.17, Отримано 453.

Приклад 14

2-[5-(4-Ціанофеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-2,4-диметилпентанова кислота



Суміш сполуки 1g (50 мг, 0,098 ммоль), 4-ціаноаніліну (20 мг, 0,169 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,6 мг, 0,029 ммоль), рацемічного-2-(ди-трет-бутилфосфіно)-1,1'-бінафтилу (35 мг, 0,088 ммоль) та NaOt-Bu (11,3 мг, 0,12 ммоль) в толуолі (1,5 мл) піддавали дії мікрохвиль (300 Вт) при 140°C протягом 10 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури розчин розподіляли між EtOAc та

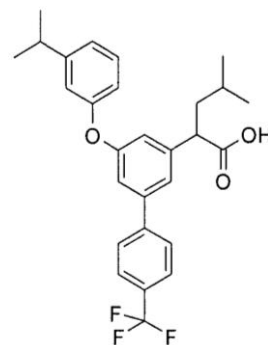
H_2O . Органічний шар сушили (Na_2SO_4), концентрували і очищали колонковою хроматографією з одержанням проміжної сполуки - етилового естеру.

До суміші вищезазначеної проміжної сполуки в ТГФ (1 мл) додавали KOt-Bu (1M в ТГФ, 0,098 мл, 0,098 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин додавали MeI (42 мг, 0,295 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, концентрували і очищали препаративною ТШХ з одержанням проміжної сполуки - метильованого естеру.

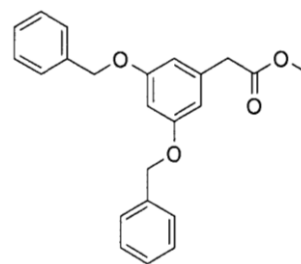
Вказану у заголовку сполуку отримували з вищезазначеної проміжної сполуки в тих же умовах омилення як описано в Прикладі 1; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,89 (д, $J=6,85$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,60$ Гц, 3H), 1,73 (м, 1H), 2,23 (д, $J=5,87$ Гц, 1H), 2,28-2,33 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 6,89-6,92 (м, 2H), 7,44 (т, $J=1,71$ Гц, 1H), 7,50-7,55 (м, 3H), 7,71 (т, $J=1,59$ Гц, 1H), 7,77-7,85 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) 467,19, Отримано 467.

Приклад 15

2-[5-(3-Ізопропілфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

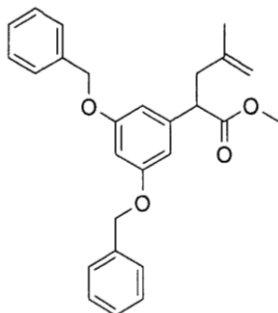


а) Метильовий естер (3,5-біс-бензилоксифеніл)оцтової кислоти



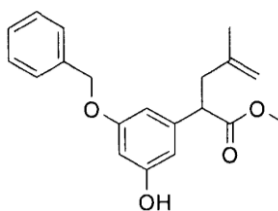
Метильовий естер (3,5-дигідроксифеніл)оцтової кислоти (5 г, 27,4 ммоль) в безводному ДМФ (20 мл) обробляли K_2CO_3 (11,4 г, 82,5 ммоль) та бензилбромідом (6,5 мл, 55 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду і водний шар екстрагували EtOAc (3x50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (9,82 г, 99%).

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



2М Розчин ЛДА в суміші ТГФ-гептан-етилбензол (21,5 мл, 43,0 ммоль) додавали краплями протягом 12 хвилин при перемішуванні до розчину метилового естеру (3,5-біс-бензилоксифеніл)оцтової кислоти (13,0 г, 35,9 ммоль) в ТГФ (80 мл) при -78°C у атмосфері азоту. Температуру підтримували нижче -70°C ще протягом 50 хвилин, потім додавали однією порцією 3-бром-2-метилпропен (4,0 мл, 39,7 ммоль) 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 та 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).

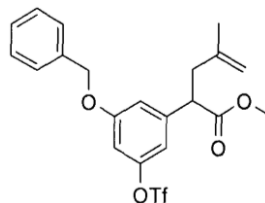
с) Метилловий естер 2-(3-бензилокси-5-гідроксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти



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 рН 2 за допомогою 1М HCl . Суміш екстрагували EtOAc (2x180 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

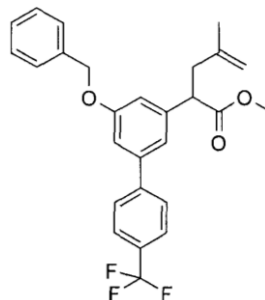
(7,40 г, 67%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3); δ 7,41-7,25 (м, 5H), 6,54 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,01 (с, 3H), 4,74 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,70 (т, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,78 (дд, 1H), 2,38 (дд, 1H), 1,71 (с, 3H); $\text{CH}_2=3,14$ хвил. Мас-спектр (ESI, m/z) 325 (M-1).

d) Метилловий естер 2-(3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти



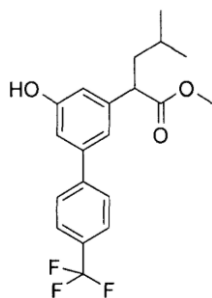
Трифторметансульфоновий ангідрид (3,3 мл, 10,1 ммоль) додавали краплями при перемішуванні до розчину метилового естеру 2-(3-бензилокси-5-гідроксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти (4,5 г, 13,8 ммоль) та піридину (3,0 мл, 38,7 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0°C і потім нагрівали до кімнатної температури. Через 1 годину суміш промивали 1М HCl (50 мл), сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла жовто-гарячого 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).

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



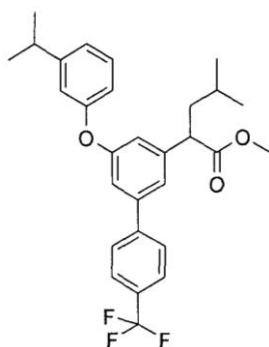
Суміш метилового естеру 2-(3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти (4,3 г, 9,4 ммоль), 4-трифторметилфенілборонової кислоти (2,6 г, 13,7 ммоль), розчину K_2CO_3 (2М, 9,4 мл) та ДМЕ (50 мл) тричі продували N_2 перед додаванням $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (400 мг, 0,3 ммоль). Суміш нагрівали при 95°C протягом 5 годин (після цього здійснювали ВЕРХ). Реакційну суміш розбавляли EtOAc (200 мл) і потім промивали послідовно розчином NaHCO_3 та насиченим розчином солі. Органічний шар сушили (Mg_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла. Залишок використовували на подальшій стадії.

f) 2-(5-Гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанова кислота метилловий естер



10% Pd/C (Aldrich, кат. № 205699, 0,30 г) додавали при перемішуванні до розчину метилового естеру 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбifenіл-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 в 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, $CDCl_3$): 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 хвил. (м, 4H), 2,04-1,92 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 1H), 1,56-1,42 (м, 1H), 0,92 (д, 6H). Мас-спектр (ESI, m/z): 365 (M-H);

г) Метилловий естер 2-[5-(3-ізопропілфенокси)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



Суміш метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (50 мг, 0,14 ммоль), 3-ізопропілфенілборонової кислоти (45 мг, 0,27 ммоль), ацетату міді (26 мг, 0,14 ммоль), триетиламіну (57 мкл, 0,4 ммоль) та порошкоподібних 4Å молекулярних сит в ДХМ (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Очищенням флеш-хроматографією (EtOAc: петролейний етер) отримували вказану у заголовку сполуку (32 мг, 48%).

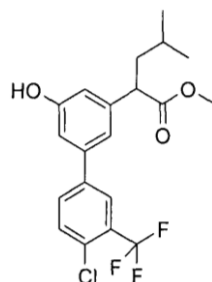
h) 2-[5-(3-ізопропілфенокси)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

Суміш метилового естеру 2-[5-(3-ізопропілфенокси)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти (33 мг, 0,07 ммоль), ТГФ (0,6 мл), 10% водн. LiOH (0,2 мл) та MeOH (0,6 мл) перемішували при 30°C протягом 3 годин. Розчин концентрували і залишок розбавляли H_2O (1 мл), а

потім підкисляли конц. HCl. Водний розчин екстрагували ДХМ (3x1 мл) і органічні шари фільтрували через ПТФЕ фільтр. Розчин концентрували у вакуумі з одержанням твердого залишку. Тверду речовину очищали, використовуючи зворотно-фазову препаративну ВЕРХ (MeCN, H_2O) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (21,6 мг, 67%). 1H -ЯМР (CD_3Cl ; 400 МГц): δ 7,64 (дд, 4H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,11 (ш с, 1H), 7,05 (ш с), 7,00 (дд, 1H), 6,96-6,93 (м, 1H), 6,84 (д, 1H), 3,80-3,65 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,02-1,90 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,60-1,45 (м, 1H), 1,23 (д, 6H), 0,92 (д, 6H).

Приклад А

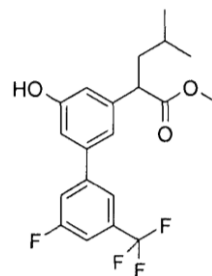
Метилловий естер 2-(4'-хлор-5-гідрокси-3'-трифторметилбifenіл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 70% виходом з метилового естеру 2-(3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксибifenіл)-4-метилпент-4-енової кислоти (одержаного в Прикладі 15, стадія (d)) в умовах, описаних в Прикладі 15 стадії (e-f), використовуючи 4-хлор-5-трифторметилбifenілборонову кислоту на стадії (e). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,84 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,68 (м, 4H), 1,97 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 0,92 (д, 6H). Мас-спектр (m/z, ESI) 399 (M-H).

Приклад В

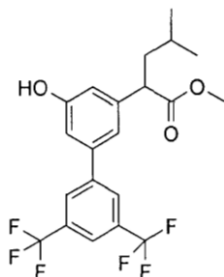
Метилловий естер 2-(3'-фтор-5-гідрокси-5'-трифторметилбifenіл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 73% виходом з метилового естеру 2-(3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксибifenіл)-4-метилпент-4-енової кислоти (одержаного в Прикладі 15, стадія (d)) в умовах, описаних в Прикладі 15 стадії (e-f), використовуючи 3-фтор-5-трифторметилбifenілборонову кислоту на стадії (e). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,59 (с, 1H), 7,44 (дм, 1H, J=9,3 Гц), 7,30 (дм, 1H, J=8,3 Гц), 7,06 (м,

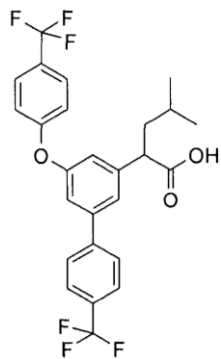
1H), 6,94 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 4,97 (с, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,99 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 0,92 (д, 6H, J=6,6 Гц).

Приклад С
Метильний естер 2-(5-гідрокси-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти

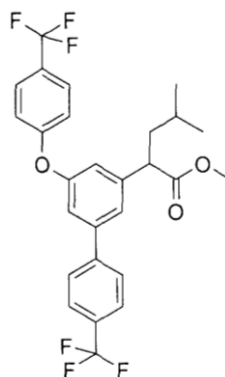


Вказану у заголовку сполуку отримували з 38% виходом з метилового естеру 2-(3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксибеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти (одержаного в Прикладі 15, стадія (d)) в умовах, описаних в Прикладі 15 стадії (e-f), використовуючи 3,5-біс-трифторметилфенілборонову кислоту на стадії (e). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,96 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,93 (т, 1H), 3,71 (т, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,04-1,97 (м, 1H), 1,74-1,67 (м, 1H), 1,55-1,48 (м, 1H), 0,93 (д, 6H). Мас-спектр (ESI, m/z): 433 (M-H).

Приклад 16
4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(4-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]пентанова кислота



а) Метильний естер 4-тетил-2-[4'-трифторметил-5-(4-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]пентанової кислоти

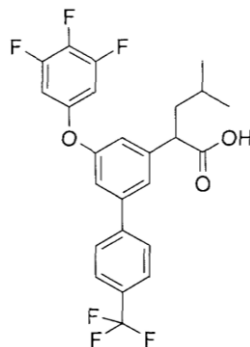


Вказану у заголовку сполуку отримували з 43% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти та 4-трифторметилфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

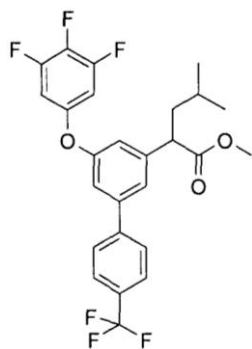
б) 4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(4-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]пентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 15% виходом з метилового естеру 4-метил-2-[4'-трифторметил-5-(4-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]пентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75-7,55 (м, 6H), 7,37 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,14-7,06 (м, 3H), 3,85-3,65 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,62-1,45 (м, 1H), 0,93 (д, 6H).

Приклад 17
4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(3,4,5-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]пентанова кислота



а) Метильний естер 4-метил-2-[4'-трифторметил-5-(3,4,5-трифторфенокси)бифеніл-3-іл]-пентанової кислоти



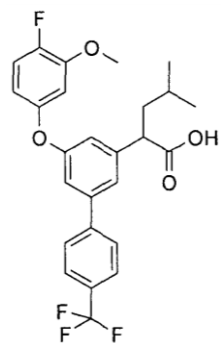
Вказану у заголовку сполуку отримували з 30% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти та 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

b) 4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота

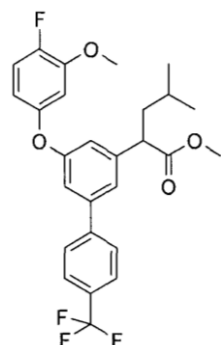
Вказану у заголовку сполуку отримували з 60% виходом з метилового естеру 4-метил-2-[4'-трифторметил-5-(3,4,5-трифторфенокси)біфеніл-3-іл]пентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,66 (дд, 4H), 7,37 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,06 (м, 3H), 6,61 (м, 2H), 3,77 (т, 1H), 2,0 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 0,93 (д, 6H).

Приклад 18

2-[5-(4-Фтор-3-метоксифенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



a) Метилловий естер 2-[5-(4-фтор-3-метоксифенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



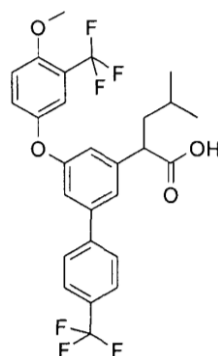
Вказану у заголовку сполуку отримували з 30% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти та 4-фтор-3-метоксифенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

b) 4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота

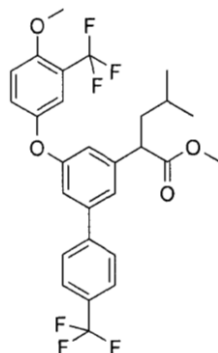
Вказану у заголовку сполуку отримували з 60% виходом з метилового естеру 2-[5-(4-фтор-3-метоксифенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (дд, 4H), 7,27 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,04 (м, 3H), 7,02 (м, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,55 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,72 (т, 1H), 2,0 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 0,93 (д, 6H).

Приклад 19

2-[5-(4-Метокси-3-трифторметилфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



a) Метилловий естер 2-[5-(4-метокси-3-трифторметилфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 25% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти та 4-метокси-3-трифторметилфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

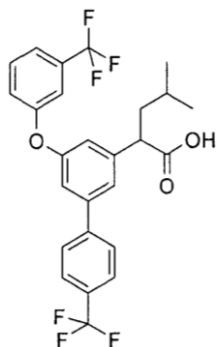
b) 2-[5-(4-Метокси-3-трифторметилфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 60% виходом з метилового естеру 2-[5-(4-метокси-

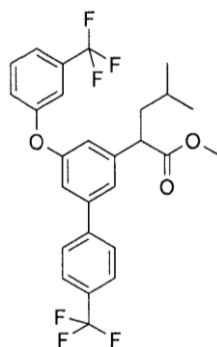
3-трифторметилфенокси)-4'-трифторметил-іфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,66 (дд, 4H), 7,31 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (м, 3H), 7,04 (м, 1H), 7,02 (дд, 1H), 7,00 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,73 (т, 1H), 2,0 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 0,93 (д, 6H).

Приклад 20

2 4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота



а) Метилловий естер 4-метил-2-[4'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]-пентанової кислоти



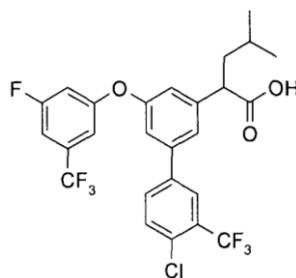
Вказану у заголовку сполуку отримували з 25% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти та 3-трифторметил-фенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 4-Метил-2-[4'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота

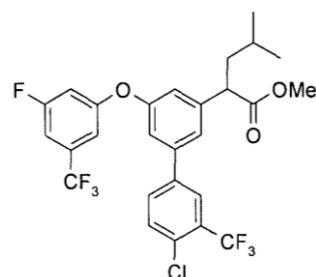
Вказану у заголовку сполуку отримували з 60% виходом з метилового естеру 4-метил-2-[4'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,61 (д, 2H), 7,56 (д, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,77 (м, 2H), 6,69 (м, 1H), 3,62 (т, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 0,83 (дд, 6H).

Приклад 21

4-Метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота



а) Метилловий естер 4-метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанової кислоти



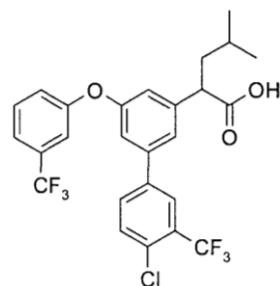
Вказану у заголовку сполуку отримували з 50% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-хлор-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі А) та 3-фтор-5-трифторметилфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 4-Метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 90% виходом з метилового естеру 4-метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,79 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,05 (м, 4H), 6,82 (д, 1H), 3,59 (т, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 0,83 (д, 6H).

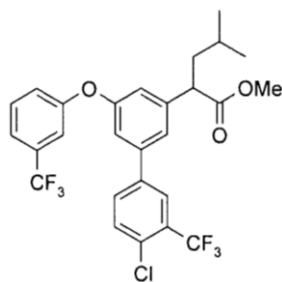
Приклад 22

4-Метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота



а) Метилловий естер 4-метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанової кислоти

трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанової кислоти



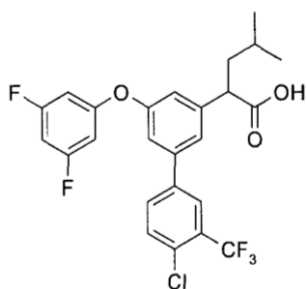
Вказану у заголовку сполуку отримували з 71% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-хлор-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі А) та 3-трифторметилфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 4-Метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота

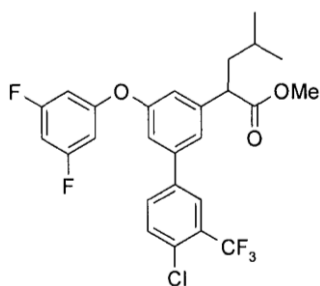
Вказану у заголовку сполуку отримували з 100% виходом з метилового естеру 4-метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]пентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,77 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,01 (м, 2H), 3,56 (т, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,39 (м, 1H), 0,81 (д, 6H).

Приклад 23

4-Метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3,5-дифторфенокси)біфеніл-3-іл]пентанова кислота



а) Метилловий естер 4-метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3,5-дифторфенокси)біфеніл-3-іл]-пентанової кислоти



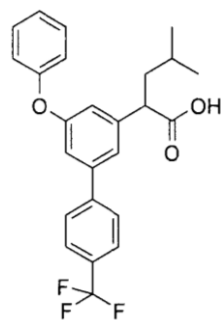
Вказану у заголовку сполуку отримували з 49% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-хлор-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі А) та 3,5-дифторфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 4-Метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3,5-дифторфенокси)біфеніл-3-іл]-пентанова кислота

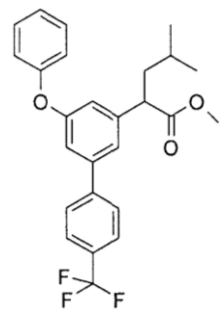
Вказану у заголовку сполуку отримували з 100% виходом з метилового естеру 4-метил-2-[4'-хлор-3'-трифторметил-5-(3,5-дифторфенокси)біфеніл-3-іл]пентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,25 (т, 1H), 7,03 (с, 2H), 7,46 (м, 3H), 3,55 (т, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,39 (м, 1H), 0,81 (д, 6 Гц).

Приклад 24

4-Метил-2-(5-фенокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота



а) Метилловий естер 4-метил-2-(5-фенокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 21% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі 15, стадія (f)) та бензолборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

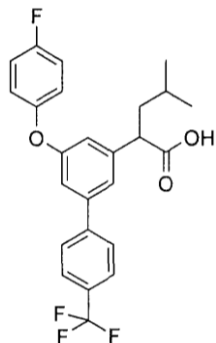
б) 4-Метил-2-(5-фенокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 83% виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-фенокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (д, 2H, 8,6 Гц), 7,60 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,34 (дд, 2H, J=7,6, 0,76 Гц), 7,27 (с, 1H), 7,12 (т, 1H, J=7,3 Гц), 7,05 (м, 4H), 3,68

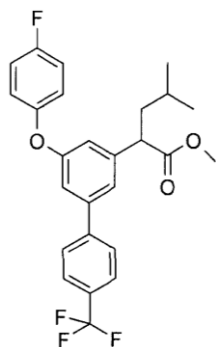
(т, 1H, J=7,7 Гц), 1,95 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 0,90 (дд, 6H, J=6,6, 2,5 Гц).

Приклад 25

2-[5-(4-Фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метилловий естер 2-[5-(4-фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



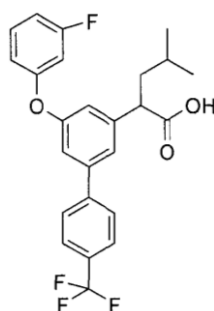
Вказану у заголовку сполуку отримували з 43% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі 15, стадія (f)) та 4-фторбензолборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 2-[5-(4-Фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

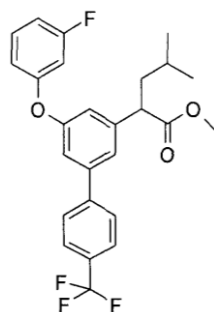
Вказану у заголовку сполуку отримували з 100% виходом з метилового естеру 2-[5-(4-фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,61 (д, 2H, J=8,3 Гц), 7,55 (д, 2H, J=8,3 Гц), 7,24 (с, 1H), 6,98 (м, 6H), 3,62 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 0,85 (дд, 6H, J=6,3, 3,3 Гц).

Приклад 26

2-[5-(3-Фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метилловий естер 2-[5-(3-фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



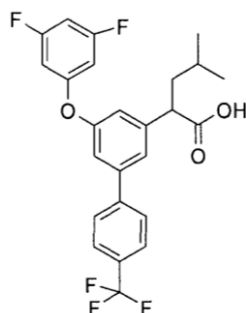
Вказану у заголовку сполуку отримували з 26% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі 15, стадія (f)) та 3-фторбензолборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 2-[5-(3-Фтор-фенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

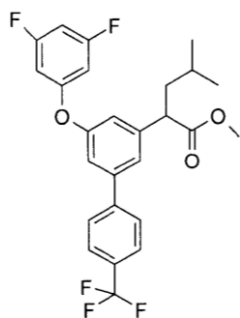
Вказану у заголовку сполуку отримували з 100% виходом з метилового естеру 2-[5-(3-фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,61 (д, 2H, J=8,3 Гц), 7,57 (д, 2H, J=8,3 Гц), 7,27 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,78 (м, 1H), 6,68 (дт, 1H, J=10,1, 2,3 Гц), 3,62 (ш с, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 0,84 (дд, 6H, J=6,4, 3,4 Гц).

Приклад 27

2-[5-(3,5-Дифторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метилловий естер 2-[5-(3,5-дифторфенокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



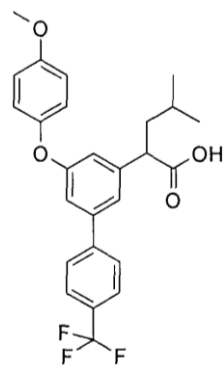
Вказану у заголовку сполуку отримували з 15% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі 15, стадія (f)) та 3,5-дифторбензолборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 2-[5-(3,5-Дифторфенокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

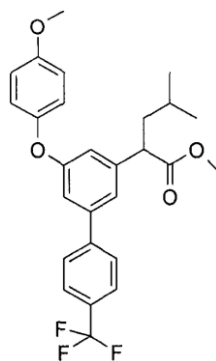
Вказану у заголовку сполуку отримували з 100% виходом з метилового естеру 2-[5-(3,5-дифторфенокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,66 (д, 2H, $J=8,3$ Гц), 7,61 (д, 2H, $J>8,3$ Гц), 7,35 (м, 1H), 7,13 (дд, 1H, $J=2,3, 0,51$ Гц), 7,07 (м, 1H), 6,50 (м, 3H), 3,69 (т, 1H, $J=7,8$ Гц), 1,94 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 0,89 (дд, 6H, $J=6,6, 2,5$ Гц).

Приклад 28

2-[5-(4-Метоксифенокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метилловий естер 2-[5-(4-метоксифенокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



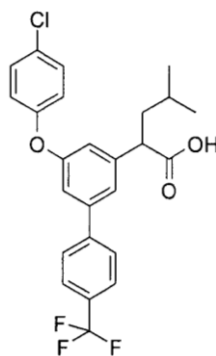
Вказану у заголовку сполуку отримували з 17% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі 15, стадія (f)) та 4-метоксифенолборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 2-[5-(4-Метоксифенокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

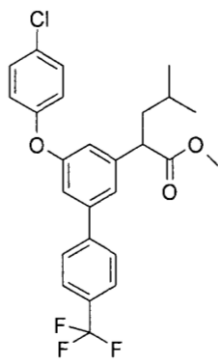
Вказану у заголовку сполуку отримували з 100% виходом з метилового естеру 2-[5-(4-метоксифенокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (д, 2H, $J=8,3$ Гц), 7,59 (д, 2H, $J=8,1$ Гц), 7,22 (с, 1H), 7,01 (м, 4H), 6,89 (д, 2H, $J=9,1$ Гц), 3,80 (с, 3H), 3,68 (ш с, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 0,91 (дд, 6H, $J=6,6, 2,0$ Гц).

Приклад 29

2-[5-(4-Хлорфенокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метилловий естер 2-[5-(4-хлорфенокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



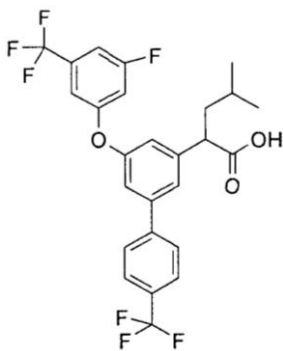
Вказану у заголовку сполуку отримували з 35% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі 15, стадія (f)) та 4-хлорбензолборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

b) 2-[5-(4-Хлорфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

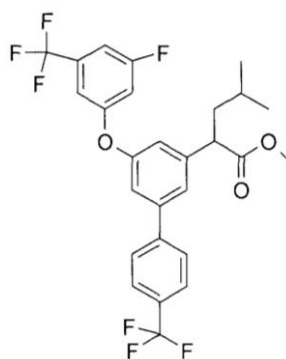
Вказану у заголовку сполуку отримували з 83% виходом з метилового естеру 2-[5-(4-хлорфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,62 (д, 2H, $J=8,3$ Гц), 7,57 (д, 2H, $J=8,1$ Гц), 7,27 (м, 3H), 7,02 (д, 2H, $J=1,5$ Гц), 6,93 (д, 2H, $J=8,8$ Гц), 3,62 (т, 1H, $J=7,7$ Гц), 1,88 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 0,86 (дд, 6H, $J=6,6$, 4,0 Гц).

Приклад 30

2-[5-(3-Фтор-5-трифторметилфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



a) Метильний естер 2-[5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



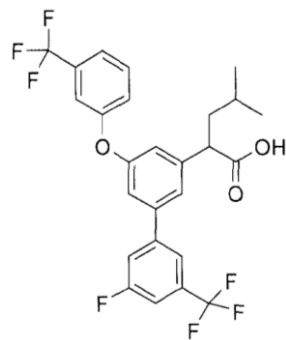
Вказану у заголовку сполуку отримували з 10% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі 15, стадія (f)) та 3-фтор-5-трифторметилбензолборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

b) 2-[5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

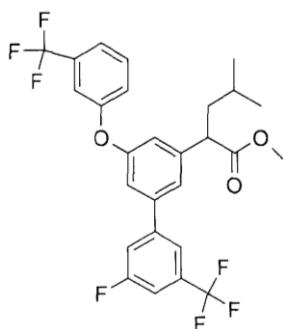
Вказану у заголовку сполуку отримували з 44% виходом з метилового естеру 2-[5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,68 (д, 2H, $J=8,3$ Гц), 7,63 (д, 2H, $J=8,1$ Гц), 7,37 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 7,06 (м, 2H), 6,87 (дт, 2H, $J=9,6$, 2,3 Гц), 3,71 (т, 1H, $J=7,8$ Гц), 1,95 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 0,90 (дд, 6H, $J=6,6$, 2,3 Гц).

Приклад 31

2-[3'-Фтор-5'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



a) Метильний естер 2-[3'-фтор-5'-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)біфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



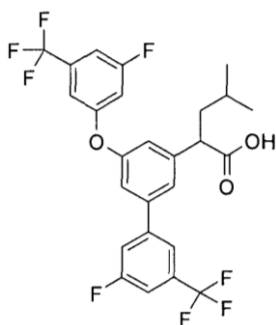
Вказану у заголовку сполуку отримували з 34% виходом з метилового естеру 2-(3'-фтор-5'-гідрокси-5'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі В) та 3-трифторметилбензолборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 4-Метил-2-[3'-фтор-5'-трифторметил-5-(3'-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]пентанова кислота

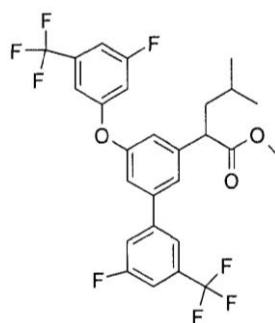
Вказану у заголовку сполуку отримували з 99% виходом з метилового естеру 2-[3'-фтор-5'-трифторметил-5-(3'-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,57 (м, 1H), 7,47 (т, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,37-7,43 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,20 (дд, 1H, $J=8,1$, 2,0 Гц), 7,14 (т, 1H, $J=2,3$, 1,77 Гц), 7,10 (т, 1H, $J=2,0$, 1,77 Гц), 3,74 (т, 1H, $J=7,8$ Гц), 2,00 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 0,93 (дд, 6H, $J=6,6$, 1,8 Гц).

Приклад 32

2-[3'-Фтор-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)-5'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метилловий естер 2-[3'-фтор-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)-5'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



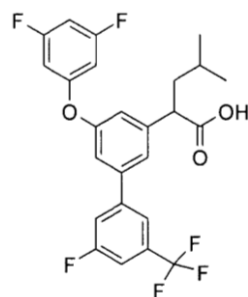
Вказану у заголовку сполуку отримували з 73% виходом з метилового естеру 2-(3'-фтор-5'-гідрокси-5'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі В) та 3-фтор-5-трифторметилбензолборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 2-[3'-Фтор-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)-5'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

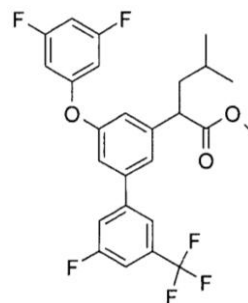
Вказану у заголовку сполуку отримували з 26% виходом з метилового естеру 2-[3'-фтор-5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)-5'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,58 (ш с, 1H), 7,43 (ш д, 1H, $J=9,6$ Гц), 7,35 (м, 2H), 7,16 (ш с, 1H), 7,12 (ш с, 1H), 7,06 (м, 2H), 6,88 (д, 1H, $J=9,4$ Гц), 3,83 (ш с, 1H), 2,00 (ш с, 1H), 1,78 (ш с, 1H), 1,52 (ш с, 1H), 0,92 (ш с, 6H).

Приклад 33

2-[5-(3,5-Дифторфенокси)-3'-фтор-5'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метилловий естер 2-[5-(3,5-дифторфенокси)-3'-фтор-5'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



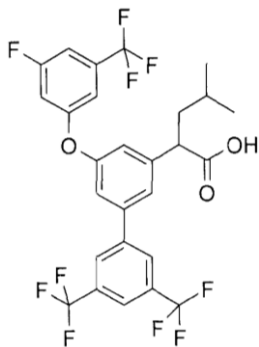
Вказану у заголовку сполуку отримували з 83% виходом з метилового естеру 2-(3'-фтор-5-гідрокси-5'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі В) та 3,5-дифторбензолборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

b) 2-[5-(3,5-Дифторфенокси)-3'-фтор-5'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

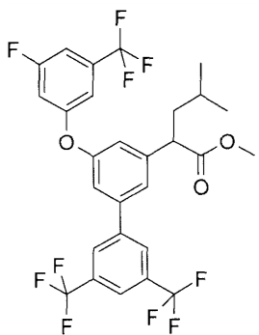
Вказану у заголовку сполуку отримували з 40% виходом з метилового естеру 2-[5-(3,5-дифторфенокси)-3'-фтор-5'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,57 (ш с, 1H), 7,42 (д, 1H, $J=9,1$ Гц), 7,33 (м, 2H), 7,15 (ш с, 1H), 7,12 (ш с, 1H), 6,59-6,51 (м, 3H), 3,77 (ш с, 1H), 2,00 (ш с, 1H), 1,75 (ш с, 1H), 1,54 (ш с, 1H), 0,94 (д, 6H, $J=5,3$ Гц).

Приклад 34

2-[5-(3-Фтор-5-трифторметилфенокси)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



a) Метилловий естер 2-[5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



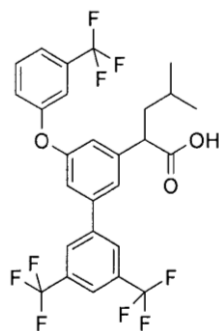
Вказану у заголовку сполуку отримували з 35% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі С) та 3-фтор-5-трифторметилфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

b) 2-[5-(3-Фтор-5-трифторметилфенокси)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

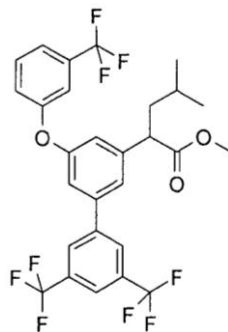
Вказану у заголовку сполуку отримували з 61% виходом з метилового естеру 2-[5-(3-фтор-5-трифторметилфенокси)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,96 (с, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,18 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,89 (д, 1H), 2,66 (с, 2H), 2,03-2,00 (м, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H), 1,57-1,53 (м, 1H), 0,94 (д, 6H).

Приклад 35

2-[3',5'-Біс-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



a) Метилловий естер 2-[3',5'-біс-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



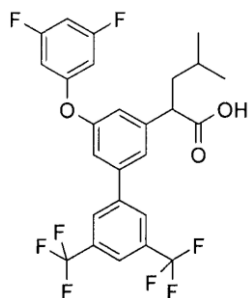
Вказану у заголовку сполуку отримували з 60% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі С) та 3-трифторметилфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

b) 2-[3',5'-Біс-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

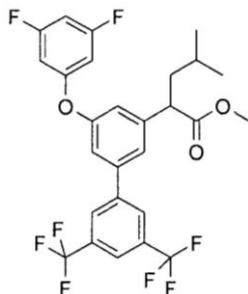
Вказану у заголовку сполуку отримували з 62% виходом з метилового естеру 2-[3',5'-біс-трифторметил-5-(3-трифторметилфенокси)бифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,95 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,17 (т, 1H), 7,12 (т, 1H), 3,76 (т, 1H), 2,02-1,99 (м, 1H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,58-1,51 (м, 1H), 0,94 (д, 6H).

Приклад 36

2-[5-(3,5-Дифторфенокси)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метилловий естер 2-[5-(3,5-дифторфенокси)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



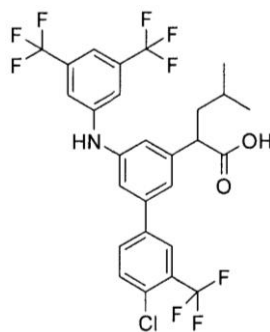
Вказану у заголовку сполуку отримували з 15% виходом з метилового естеру 2-[3',5'-біс-трифторметилфенокси]бифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі С) та 3,5-дифторфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (g).

б) 2-[5-(3,5-Дифторфенокси)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

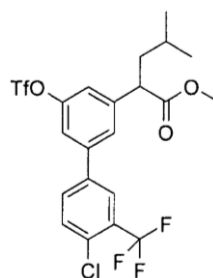
Вказану у заголовку сполуку отримували з 45% виходом з метилового естеру 2-[5-(3,5-дифторфенокси)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 15, стадія (h). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 7,95 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,17 (д, 2H), 6,59-6,51 (м, 3H), 2,64 (с, 2H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,59-1,53 (м, 1H), 0,95 (д, 6H).

Приклад 37

2-[5-(3,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-хлор-3'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

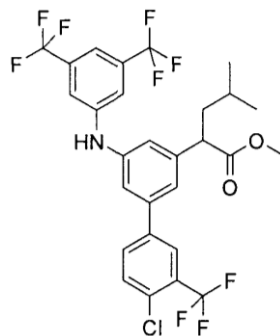


а) Метилловий естер 2-(4'-хлор-5-трифторметансульфонілокси-3'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти



Трифторметансульфоновий ангідрид (93 мкл, 0,57 ммоль) додавали краплями при перемішуванні до розчину метилового естеру 2-(4'-хлор-5-гідрокси-3'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі А) (150 мг, 0,38 ммоль) та піридину (88 мкл, 1,1 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години, потім додавали 1М гідрохлоридну кислоту. Органічний шар фільтрували через політетрафторетиленову (ПТФЕ) фрітту і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної у заголовку сполуки (205 мг, 100%) у вигляді масла жовтогогарячого кольору.

б) Метилловий естер 2-[5-(3,5-біс-трифторметилфеніламіно)-4'-хлор-3'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



Суміш метилового естеру 2-(4'-хлор-5-трифторметансульфонілокси-3'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (48 мг, 0,10 ммоль), 3,5-біс-

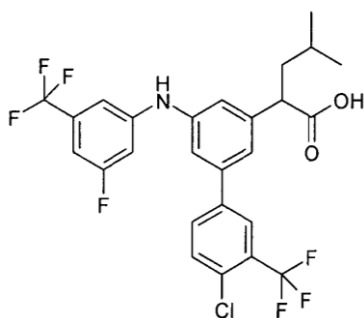
(трифторметил)аніліну (18 мкл, 0,12 ммоль), трет-бутоксиду натрію (9,8 мг, 0,10 ммоль), Pd(OAc)₂ (2,5 мг, 0,01 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфіно-1,1'-бінафтилу (3,5 мг, 0,01 ммоль) і толуолу (1 мл) перемішували з опроміненням мікрохвилями при 130°C протягом 3х10 хвилин. Суміш розбавляли толуолом (9 мл), промивали 1М HCl (2х10 мл) та насиченим розчином солі (10 мл), сушили (MgSO₄), концентрували у вакуумі та очищали колонковою флеш-хроматографією (діетиловий етер-петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного порошку (28 мг, 44%). Мас-спектр (ESI, m/z): 610, 612 (M-H).

с) 2-[5-(3,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-хлор-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

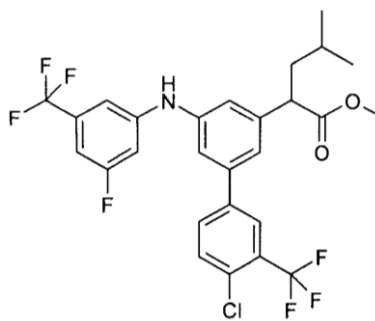
Суміш метилового естеру 2-[5-(3,5-біс-трифторметилфеніламіно)-4'-хлор-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти (10 мг, 0,02 ммоль), ТГФ (0,6 мл), 10% водн. LiOH (0,2 мл) та MeOH (0,6 мл) перемішували при 30°C протягом 3 годин. Розчин концентрували і залишок розбавляли H₂O (1 мл) і потім підкисляли концентрованою (конц.) HCl. Водний розчин екстрагували ДХМ (3х1 мл) й органічні шари фільтрували через ПТФЕ фільтр. Розчин концентрували у вакуумі з одержанням твердого залишку. Твердий залишок очищали, використовуючи зворотно-фазову ВЕРХ (MeCN, H₂O) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3 мг, 30%). Мас-спектр (m/z, ESI) 598, 600 (M+H).

Приклад 38

2-[4'-Хлор-5-(3-фтор-5-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метильний естер 2-[4'-хлор-5-(3-фтор-5-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



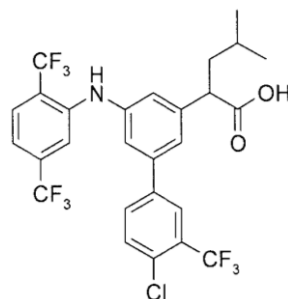
Вказану у заголовку сполуку отримували з 28% виходом з метилового естеру 2-(4'-хлор-5-трифторметансульфонілокси-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти та 3-фтор-5-(трифторметил)аніліну в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (b) Мас-спектр (ES-, m/z) 560, 562 (M-H),

б) 2-[4'-Хлор-5-(3-фтор-5-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

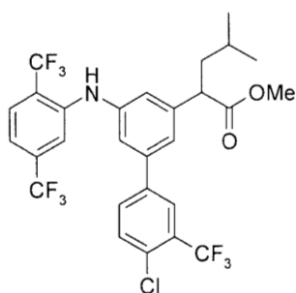
Вказану у заголовку сполуку отримували з 73% виходом з метилового естеру 2-[4'-хлор-5-(3-фтор-5-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (с). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80 (ш с 1H), 7,60 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,2-7,1 (м, 3H), 5,93 (ш с, 1H), 3,65 (ш с, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 0,90 (ш с, 6H). Мас-спектр (ES+, m/z) 548, 550 (M+H).

Приклад 39

2-[4'-Хлор-5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метильний естер 2-[4'-хлор-5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



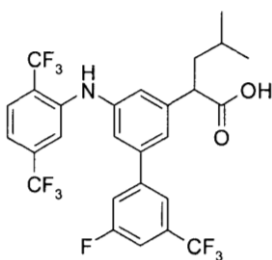
Вказану у заголовку сполуку отримували з 35% виходом з метилового естеру 2-(4'-хлор-5-трифторметансульфонілокси-3'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти та 2,5-біс-(трифторметил)аніліну в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (b).

b) 2-[4'-Хлор-5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

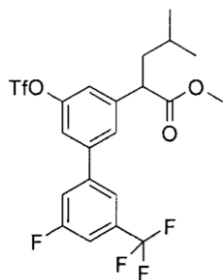
Вказану у заголовку сполуку отримували з 86% виходом з метилового естеру 2-[4'-хлор-5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (c). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,83 (ш с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,19 (м, 3H), 6,31 (ш с, 1H), 3,75 (ш с, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 0,93 (ш с, 6H). Мас-спектр (ESI+, m/z): 598, 600 (M+H).

Приклад 40

2-[5'-Фтор-5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

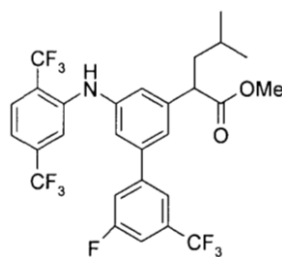


a) Метильний естер 2-(3'-фтор-5-трифторметансульфонілокси-5'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 91% виходом з метилового естеру 2-(3'-фтор-5-гідрокси-5'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі В) в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (a). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,58; (с, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,44 (дм, 1H, $J=9,1$ Гц), 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, $J=6,8$ Гц).

b) Метильний естер 2-[5'-фтор-5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



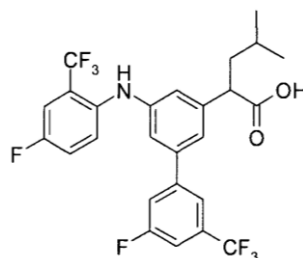
Вказану у заголовку сполуку отримували з 100% виходом з метилового естеру 2-(5'-фтор-5-трифторметансульфонілокси-3'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти та 2,5-біс-(трифторметил)аніліну в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (b).

c) 2-[5'-Фтор-5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

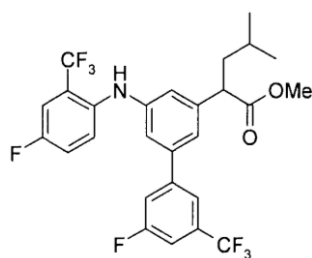
Вказану у заголовку сполуку отримували з 42% виходом з метилового естеру 2-[5'-фтор-5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (c). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,70 (д, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,20 (м, 3H), 6,31 (ш с, 1H), 3,75 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 0,93 (м, 6H); Мас-спектр (ESI, m/z): 582 (M+H).

Приклад 41

2-[5'-Фтор-5-(4-фтор-2-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



a) Метильний естер 2-[5'-фтор-5-(4-фтор-2-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



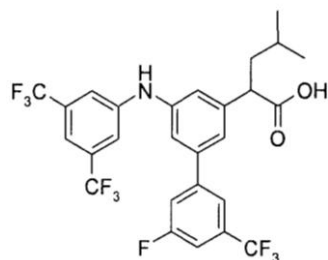
Вказану у заголовку сполуку отримували з 100% виходом з метилового естеру 2-(5'-фтор-5-(3,5-біс-трифторметансульфонілокси-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі 40, стадія (а)) та 4-фтор-2-(трифторметил)аніліну в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (b).

b) 2-[5'-Фтор-5-(4-фтор-2-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

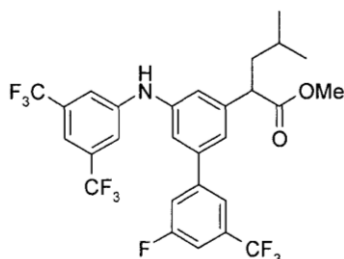
Вказану у заголовку сполуку отримували з 82% виходом з метилового естеру 2-[5'-фтор-5-(4-фтор-2-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (c). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 7,54 (ш с, 1H), 7,41-7,29 (м, 4H), 7,18-7,02 (м, 4H), 5,94 (ш с, 1H), 3,75 (1H), 1,99 (1H), 1,73 (1H), 1,56 (1H), 0,93 (6H); Мас-спектр (ESI, m/z): 532 (M+H).

Приклад 42

2-[5'-Фтор-5-(3,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



a) Метильний естер 2-[5'-фтор-5-(3,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 97% виходом з метилового естеру 2-(5'-фтор-5-трифторметансульфонілокси-3'-

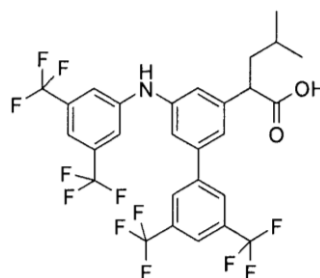
трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі 40, стадія (а)) та 3,5-біс-(трифторметил)аніліну в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (b).

b) 2-[5'-Фтор-5-(3,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

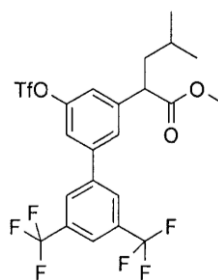
Вказану у заголовку сполуку отримували з 46% виходом з метилового естеру 2-[5'-фтор-5-(3,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (c). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 7,56 (1H), 7,44-7,35 (м, 4H), 7,32 (д, 1H), 6,12 (1H), 3,78 (1H), 1,96 (1H), 1,78 (1H), 1,53 (1H), 0,92 (1H); Мас-спектр (ESI, m/z): 582 (M+H).

Приклад 43

2-[5-(3,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



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

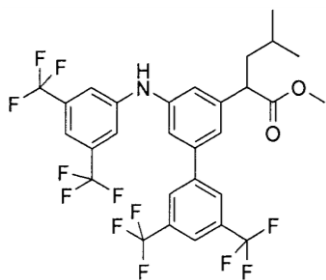


Вказану у заголовку сполуку отримували з 95% виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного в Прикладі 37, стадія (а)). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 7,96 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 3,80 (т, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,01 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 0,94 (д, 6H).

b) 2-[5-(3,5-Біс-трифторметил-феніламіно)-3',5'-біс-трифторметил-біфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота метильний естер

Вказану у заголовку сполуку отримували з 47% виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти та

3,5-біс-трифторметиланіліну в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (b).

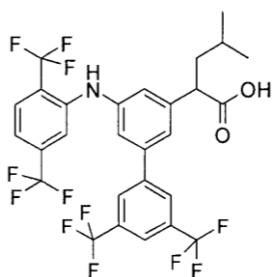


с) 2-[5-(3,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

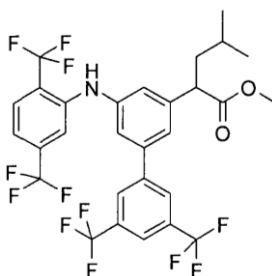
Вказану у заголовку сполуку отримували з 66% виходом з метилового естеру 2-[5-(3,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (с). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,95 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,23-7,22 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 3,76 (т, 1H), 2,05-1,98 (м, 1H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,62-1,52 (м, 1H), 0,95 (д, 6H).

Приклад 44

2-[5-(2,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метильний естер 2-[5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 39% виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (одержаного в Прикладі 43, стадія (а)) та 2,5-біс-

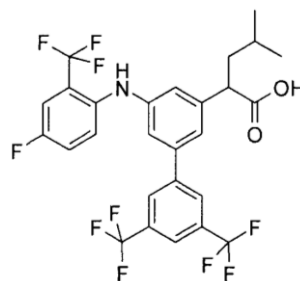
трифторметиланіліну в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (b).

б) 2-[5-(2,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

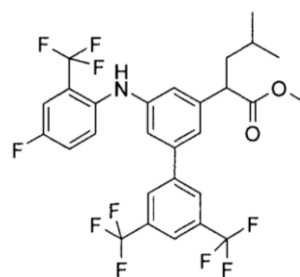
Вказану у заголовку сполуку отримували з 40% виходом з метилового естеру 2-[5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (с). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,96 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,25 (с, 3H), 7,21 (д, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,76 (т, 1H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,61-1,54 (м, 1H), 0,95 (д, 6H).

Приклад 45

2-[5-(4-Фтор-2-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота



а) Метильний естер 2-[5-(4-фтор-2-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти

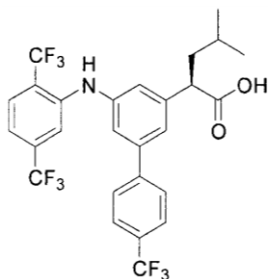


Вказану у заголовку сполуку отримували з 46% виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (одержаного в Прикладі 43, стадія (а)) та 4-фтор-2-трифторметиланіліну в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (b).

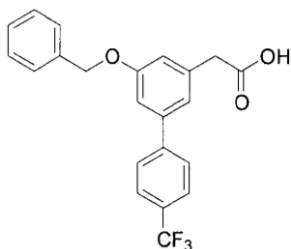
б) 2-[5-(4-Фтор-2-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 83% виходом з метилового естеру 2-[5-(4-фтор-2-трифторметилфеніламіно)-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 37, стадія (с). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,92 (с, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,16-7,06 (м, 4H), 5,96 (с, 1H), 3,71 (т, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,74-1,67 (м, 1H), 1,61-1,53 (м, 1H), 0,94 (д, 6H).

Приклад 46
(R) 2-[5-(2,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

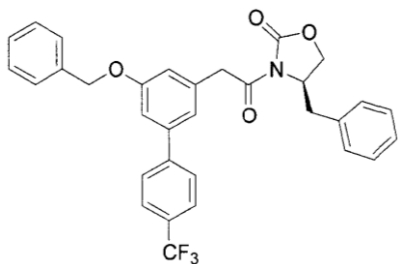


а) 5-Бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтова кислота



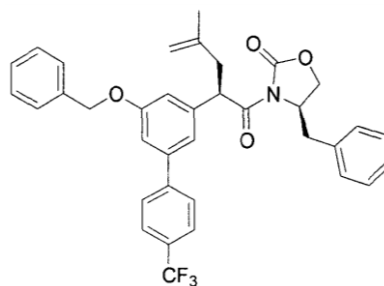
До розчину етилового естеру (5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтової кислоти (120 г, 0,29 моль) в ТГФ (1,2 л) додавали воду (240 мл), LiOH·H₂O (16 г, 0,32 моль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин фільтрували і концентрували у вакуумі для видалення ТГФ. Одержану густу рідину підкисляли до pH 2 додаванням 2N водного розчину HCl і суспензію білого кольору механічно перемішували протягом 1 годин при кімнатній температурі. Вологий продукт білого кольору вилучали після фільтрації і розчиняли в EtOAc (500 мл). Органічний шар відокремлювали від води, сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі з одержанням (5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтової кислоти (105 г, 94%). ¹H-ЯМР (d₆-DMSO): 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 (ш с, 0,6H); Розраховано для C₂₂H₁₇F₃O₃ (M+H) 387,11, Отримано 387,1.

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



При перемішуванні до розчину (5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтової кислоти (20 г, 52 ммоль) в ТГФ (104 мл) при -78°C додавали N-метилморфолін (NMM) (6,3 мл, 57 ммоль) та триетилацетилхлорид (7,0 мл, 57 ммоль), підтримуючи температуру зсередини нижче -70°C. Цю суміш перемішували при -78°C протягом 15 хвилин при 0°C близько 1 години. Тверду білу речовину відфільтровували для одержання ангідриду у фільтраті, який охолоджували до -78°C. В окремій колбі до розчину (R)-(+)-4-бензил-2-оксазолідинону (9,6 г, 54,4 ммоль) в ТГФ (109 мл) при -78°C додавали краплями n-BuLi (1,6M розчин в гексані, 34 мл, 54,4 моль), підтримуючи температуру зсередини нижче -70°C, та перемішували при -78°C протягом 45 хвилин. Цю металізовану хіральну допоміжну сполуку за допомогою катетера вводили в ангідрид при -78°C і нагрівали до 0°C понад 1,5 години. Одержану суміш перемішували додатково при 0°C протягом 30 хвилин і гасили додаванням надлишку насиченого водного розчину NH₄Cl. Розчин розбавляли EtOAc (200 мл) і органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (3x100 мл) та насиченим розчином солі (2x100 мл). Розчин сушили над MgSO₄ і розчинник видаляли у вакуумі. Сиру речовину очищали ISCO колонковою гель-хроматографією з кремнеземом, одержуючи 20,3 г (72%) 4-бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)ацетил]оксазолідин-2-он у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 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 C₃₂H₂₆F₃NO₄ (M+H) 546,18, Отримано 546,3.

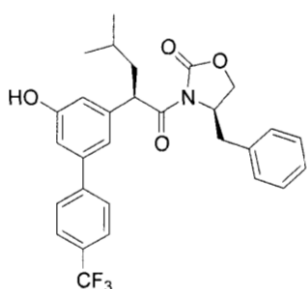
с) 4-Бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпент-4-еноїл]оксазолідин-2-он



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 гексаметилдисилазид натрію (NaHMDS) (1M розчин в ТГФ, 12,11 мл, 12,11 ммоль), підтримуючи температуру зсередини 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 із вологим льодом, після чого завершували додавання. Реакційну суміш перемішували додатково при 0°C

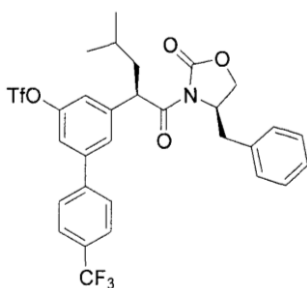
протягом 30 хвилин і гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Систему розбавляли EtOAc (100 мл) і органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (3x50 мл) і сушили (MgSO_4). Розчинник видаляли у вакуумі і сиру суміш очищали на ISCO колонці з силікагелем, одержуючи 4-бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)-4-метилпент-4-еноіл]оксазолідин-2-он (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.

d) 4-Бензил-3-[2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)-4-метилпентаноіл]оксазолідин-2-он



До розчину 4-бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)-4-метилпент-4-еноіл]оксазолідин-2-ону (6,7 г, 11,2 ммоль) в MeOH (150 мл) додавали 10% Pd/C (670 мг, 10 ваг.%). Суспензію чорного кольору 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'-трифторметилбifenіл-3-іл)-4-метилпентаноіл]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.

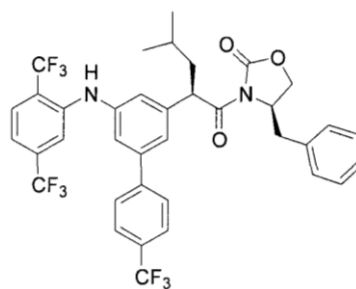
e) 5-[1-(4-Бензил-2-оксо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбifenіл-3-ілового естеру трифторметансульфонової кислоти



До розчину 4-бензил-3-[2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбifenіл-3-іл)-4-метилпентаноіл]оксазолідин-2-ону (32 г, 62,6 ммоль) в дихлорметані (170 мл) додавали піридин (15,0 мл). Систему охолоджували до 0°C . До цього холодного розчину

додавали трифторметансульфоновий ангідрид (16 мл, 94 ммоль), підтримуючи температуру зсередини нижче 5°C , і перемішували додатково протягом 0,5 години при 0°C . Цю реакційну суміш виливали у суміш 1N HCl (100 мл), та вологого льоду (25 г) і перемішували протягом 0,5 години. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2x100 мл). Об'єднані фракції промивали водою (2x100 мл), насиченим водним розчином NaHCO_3 (2x100 мл) та насиченим розчином солі (2x100 мл). Органічні фракції сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі з одержанням рідини червоного кольору, яку очищали ISCO колонковою хроматографією з одержанням 5-[1-(4-бензил-2-оксо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбifenіл-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-[5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл]-4-метилпентаноіл]оксазолідин-2-он



До розчину 5-[1-(4-бензил-2-оксо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбifenіл-3-ілового естеру трифторметансульфонової кислоти (4,84 г, 7,53 ммоль) в толуолі (38 мл) в запаяній пробірці додавали 2,5-біс-трифторметилфеніламін (1,42 мл, 9,04 ммоль), [1,1']бінафталеніл-2-ілди-трет-бутилфосфан (300 мг, 0,75 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (169 мг, 0,75 ммоль) та KOtBu (7,53 мл 1,0M розчин в ТГФ, 7,53 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 120°C протягом 1 години. До неї додавали інші порції кожного з компонентів: [1,1']бінафталеніл-2-ілди-трет-бутилфосфану (300 мг, 0,75 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (169 мг, 0,75 ммоль) та KOtBu (3,77 мл 1,0M розчин в ТГФ, 3,77 ммоль) і нагрівали додатково протягом 1 години. Систему охолоджували до кімнатної температури і гасили повільним додаванням води. Суміш екстрагували EtOAc (3x50 мл). Органічну фазу промивали насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі. Органічні фракції сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Сиру суміш очищали ISCO колонковою хроматографією з одержанням 4-бензил-3-[2-[5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбifenіл-3-іл]-4-метилпентаноіл]оксазолідин-2-ону (2,32 г, 43%). ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,97 (д, 3H), 0,99 (д, 3H), 1,56 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,78 (дд, 1H), 3,37 (дд, 1H), 4,14 (м,

2H), 4,65 (м, 1H), 5,28 (т, 1H), 6,32 (с, 1H), 7,17-7,40 (м, 9H), 7,59 (с, 1H), 7,69 (м, 5H); Розраховано для $C_{37}H_{31}F_9N_2O_3$ (M+H) 723,22, Отримано 723,3.

г) (R)-2-[5-(2,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанова кислота

До розчину 4-бензил-3-{2-[5-(2,5-біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентаноїл}оксазолідин-2-ону (2,55 г, 3,53 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали воду (5 мл). Систему охолоджували до 0°C. До цього холодного розчину додавали LiOH·H₂O (148 мг, 3,53 ммоль) і 30% H₂O₂ (1,20 мл, 10,59 ммоль,) і перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Надлишок H₂O₂ гасили додаванням 1,5 М водного розчину Na₂SO₃ (7,06 мл, 10,59 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 (3x50 мл) і сушили (MgSO₄). Суміш концентрували у вакуумі з отриманням сирової суміші, яку очищали ISCO колонковою гель-хроматографією з кремнеземом, одержуючи (R)-2-[5-(2,5-Біс-трифторметилфеніламіно)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-4-метилпентанову кислоту (1,15 г, 58%). ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,94 (д, 6H), 1,56 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 3,74 (т, 1H), 6,32 (с, 1H), 7,17-7,29 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 7,67 (м, 5H); Розраховано для $C_{27}H_{22}F_9NO_2$ (M+H) 564,15, Отримано 564,3.

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: 10-100 мкм

2-(5-(4-фторфенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота; (приклад I)

2-(5-(фенокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота; (приклад II)

Сполука #	WTAPP SKNBE2 Аβ 42 EC ₅₀ , мкМ	WTAPP SKNBE2 Аβ 42% Інгібування при 3 мкМ
1		73
2		62
3	0,30	
4	0,29	
5		79
6		66
7	0,42	
8	0,20	
9	0,28	
10	0,41	
11	0,50	
12		81
13		52
14		17
15		65
16	2,25	
17	1,85	
18		19
19		22
20	0,66	
21	0,14	
22		81
23		80
24		45
25		54
26		58
27	0,77	
28		-3
29		62
30	0,33	
31		84
32		87
33		59
34	0,26	
35		90
36		90
37	0,46	
38	0,11	
39		95
40	0,33	
41		67
42		75
43		89
44	0,24	
45		85
46	0,10	

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 затверджені 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 трасгенна 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 методиками, 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. Збір 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 м'яких засобів, 2 см³) та механічний гомогенізатор (650 об./хвил.). Як гомогенізаційний буфер використовують об'єм 6,5 x 1/2 ваги мозку свіжо виготовленого 20 mM Трис/НСІ буферу (pH 8,5) з інгібіторами протеїнази (1 таблетка на 50 мл Трис/НСІ буферу, Complete™, Roche, Mannheim, Germany).

Зразки переносять з температури -70°C в три-мач 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 м'яких засобів і сушать поглинальним папером.

Зразки центрифугують в попередньо охолодженій ультрацентрифузі (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 використовують набори для фермент-зв'язувального імуносорбентного дослідження (Enzyme-Linked-Immunesorbent-Assay (ELISA)), що серійно випускаються промисловістю (h Amyloid β42 ELISA high sensitive, The Genetics Company, Zurich, Switzerland). ELISA здійснюють згідно з протоколом виробника. Коротко, стандарт (розведення синтетичного Аβ1-42) та зразки готують в 96-лунковому поліпропіленовому планшеті без бі-

лок-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-Аβ-покритого полістирольного планшету (іммобілізоване антитіло селективно розпізнає С-термінальний кінець антигену) і додатково селективний кон'югат анти-Аβ-антитіло (біотинільоване детективне антитіло) та інкубують протягом ночі при 4°C для того, щоб утворився комплекс антитіло-Амілоїд-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 Аβета зразків отримують шляхом порівняння поглинання із стандартною кривою, отриманою для синтетичного Аβ1-42.

В такій моделі повинно спостерігатися щонайменше 20% Аβ42 зниження порівняно з нелікованими тваринами.

Результати in vivo

Оральна доза 30 мг/кг за 4 годинний проміжок часу

Сполука #	JNJ#	Ефективність на мишах % зниження Аβ 42	Ефективність на щурах % зниження Аβ 42
21	40364662	25	відсут.
30	40333709	43	відсут.
46	40361113	18	30

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.

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 23 прим.

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601