

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 381 681**

(51) Int. Cl.:

<b>C07D 249/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 239/96</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/48</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 237/32</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/54</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/64</b>	(2006.01)		
<b>C07D 265/28</b>	(2006.01)		
<b>C07D 211/88</b>	(2006.01)		
<b>C07D 207/40</b>	(2006.01)		
<b>C07D 263/58</b>	(2006.01)		

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06727254 .2**

(96) Fecha de presentación: **21.02.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1856063**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

(54) Título: **Derivados de ácido 5-fenil-pentanoico como inhibidores de la metaloproteinasa matriz para el tratamiento del asma y otras enfermedades**

(30) Prioridad:

**22.02.2005 IN DE03802005**

(73) Titular/es:

**Ranbaxy Laboratories Limited  
12th Floor, Devika Tower 06, Nehru Place  
New Delhi 110019 , IN**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.05.2012**

(72) Inventor/es:

**PALLE, Venkata, P.;  
SATTIGERI, Viswajanani, Jitendra;  
KHERA, Manoj, Kumar;  
VOLETI, Sreedhara, Rao;  
RAY, Abhijit y  
DASTIDAR, Sunanda, G.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.05.2012**

(74) Agente/Representante:

**Durán Moya, Luis Alfonso**

**ES 2 381 681 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## **DESCRIPCIÓN**

Derivados de ácido 5-fenil-pentanoico como inhibidores de la metaloproteinasa matriz para el tratamiento del asma y otras enfermedades.

## Sector de la invención

La presente invención se refiere a algunos beta hidroxiácidos y a procesos para la síntesis de los mismos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la presente invención y a métodos de tratamiento del asma, artritis reumatoide, COPD, rinitis, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, aterosclerosis, proliferación neointimal, lo cual conduce a la restenosis y a la insuficiencia cardiaca isquémica, apoplejía, enfermedades renales, metástasis tumoral, y otros trastornos inflamatorios caracterizados por la sobreexpresión y sobreactivación de una metaloproteína matriz, utilizando los compuestos.

## Antecedentes de la invención

Las metaloproteininasas (MMP) son una superfamilia de proteininasas (enzimas) naturales que se encuentran en la mayoría de mamíferos. La superfamilia está compuesta de, como mínimo, 26 miembros de enzimas que contienen zinc producidas por muchos tipos de células y que comparten características estructurales y funcionales. En base a las consideraciones estructurales y funcionales, las proteininasas se han clasificado en diferentes familias y subfamilias (Hopper, NM, 1994, FEBS), tales como colagenasas (MMP-1, MMP-13), gelatinasas (MMP-2, MMP-9), metaloelastinasas (MMP-12), las MT-MMP (MMP-14, MMP-15) y sheddases, tales como las enzimas conversoras de TNF (TACE, ACE).

Se cree que las metaloproteínasas son importantes en una pléthora de procesos de enfermedades fisiológicas que implican una remodelación, tales como el desarrollo embrionario, la formación ósea y la remodelación uterina durante la menstruación. Una función biológica principal de las MMP es catalizar la rotura de tejidos conectivos o matriz extracelular mediante su capacidad de hidrolizar varios componentes de tejido o matriz. A parte de su papel en la degradación de tejido conectivo, las MMP están siempre implicadas en la activación de (pro)formas de zimógeno de otras MMP, induciendo de este modo la activación de MMP. También están implicadas en la biosíntesis de TNF-alfa que está implicada en muchos estados patológicos.

La MMP-12, también conocida como elastasa de macrófagos o metaloelastasa, se expresa en macrófagos activados y se ha observado que se secreta de macrófagos alveolares de fumadores, así como en células espumosas en lesiones ateroscleróticas. Estudios de ratones con MMP-12 eliminada han mostrado el desarrollo de un enfisema significativo, apoyando de este modo su papel en COPD. La MMP-9 (gelatinasa B, colagenaza de tipo IV de 92 kDa) es un miembro de la familia de MMP que se libera como proenzima y, posteriormente, se activa a través de una cascada de proteasas in vivo. La concentración de MMP-9 se incrementa en enfermedades, tales como el asma, la fibrosis pulmonar intersticial (IPF), el síndrome de dificultad respiratoria adulta (ARDS) y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Debido a su capacidad proteolítica, la MMP-9 está implicada en la remodelación tisular de las vías respiratorias y los pulmones en enfermedades inflamatorias crónicas, tales como un asma severo y COPD. La MMP-9 es también probablemente fisiológicamente importante debido a su capacidad de regular la digestión de componentes de la matriz extracelular, así como la actividad de otras proteasas y citoquinas. La MMP-9 se secreta en neutrófilos, macrófagos, osteoclastos, que son inducidos fácilmente por citoquinas y factores de crecimiento, y juega un papel en varios procesos fisiológicos y patológicos.

La sobreexpresión o sobreactivación de una MMP o un desequilibrio entre una MMP y un inhibidor tisular natural (es decir, endógeno) de una metaloproteinasa matriz (TIMP) se ha relacionado con una patogénesis de enfermedades caracterizada por la rotura de tejido conectivo o matriz extracelular.

Entre los ejemplos de patologías inflamatorias y trastornos autoinmunes en que los compuestos de la presente invención presentan potencialmente efectos beneficiosos se incluyen enfermedades del tracto respiratorio, tales como el asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgeno), fibrosis quística, bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de dificultad respiratoria adulta (ARDS), inflamación pulmonar crónica, rinitis y trastornos inflamatorios del tracto respiratorio superior (URID), lesión pulmonar inducida por ventilación, silicosis, sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, displasia broncopulmonar, artritis, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis infecciosa, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis asociada a la rubéola, síndrome de Reiter, artritis gotosa y sinovitis aguda gotosa por fallo protésico en las articulaciones, espondilitis y patologías inflamatorias no articulares, por ejemplo, síndrome de los discos invertebrados herniados/rotos/prolapsados, bursitis, tendinitis, síndrome fibromialgico tenosinovítico y otras patologías inflamatorias asociadas con esguince ligamentoso y torceduras musculoesqueléticas regionales, trastornos inflamatorios del tráctos gastrointestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, diverticulitis, enfermedad de Crohn,

enfermedades inflamatorias intestinales, síndrome del intestino irritable y gastritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, exocrinopatía autoinmune, encefalomielitis autoinmune, diabetes, angiogénesis tumoral y metástasis, cáncer, incluyendo carcinoma de la mama, colon, recto, pulmón, riñón, ovario, estómago, útero, páncreas, hígado, oral, laringe y próstata, melanoma, leucemia aguda y crónica, enfermedad periodontal, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, degeneración muscular, hernia inguinal, degeneración retinal, retinopatía diabética, degeneración macular, inflamación ocular, enfermedades de desorción ósea, osteoporosis, osteopetrosis, rechazos de aloinjertos por reacción de injerto frente a huésped, sepsis, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, tuberculosis, neumonía intersticial usual y neumonía organizante criptogénica, meningitis bacteriana, caquexia sistémica, caquexia secundaria a infecciones o tumores, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), malaria, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, fibrosis renal, fibrosis hepática, pancreatitis, hepatitis, endometriosis, dolor, por ejemplo, el que está asociado con la inflamación y/o traumatismos, enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo, dermatitis, dermatitis, úlceras de la piel, psoriasis, eczema, valvulitis sistémica, demencia vascular, trombosis, aterosclerosis, restenosis, lesión por reperfusión, calcificación de placas, miocarditis, aneurisma, apoplejía, hipertensión pulmonar, remodelación ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca. Entre las enfermedades de principal interés se incluyen COPD y las enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio y articulaciones y enfermedades vasculares. Se entenderá por los expertos en la materia que la referencia en la presente invención al tratamiento se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de patologías establecidas.

La inhibición de la actividad de una o más MMP puede ser beneficiosa en estas enfermedades o patologías, por ejemplo, varias enfermedades inflamatorias y alérgicas, tales como, inflamación de las articulaciones, inflamación del tracto GI, inflamación de la piel, remodelación del colágeno, etc.

Se ha llevado a cabo una investigación sobre la identificación de inhibidores que son selectivos, por ejemplo, para algunos de los subtipos de MMP. Un inhibidor de MMP de selectividad mejorada evitaría los potenciales efectos secundarios asociados con la inhibición de MMP que no están implicados en la patogénesis de la enfermedad en tratamiento. Además, la utilización de inhibidores de MMP más selectivos multiplica las MMP. Además, la administración de una cantidad inferior de compuesto mejoraría el margen de seguridad entre la dosis del inhibidor requerida para la actividad terapéutica y la dosis del inhibidor a la que se observa toxicidad.

El diseño y la aplicación terapéutica de inhibidores de MMP ha revelado que el requisito de que una molécula sea un inhibidor eficaz de la clase de enzimas MMP es un grupo funcional (por ejemplo, ácido carboxílico, ácido hidroxámico o sulfhidrilo) capaz de quelar con el ion Zn<sup>2+</sup> del sitio activo (Whittaker, y otros, Chem. Rev., 1999, 99, 2735-76).

El documento WO 04/110974 da a conocer compuestos y sus derivados fisiológicamente funcionales como inhibidores de enzimas metaloproteinasas atriz. El documento WO 04/113279 da a conocer inhibidores de metaloproteinasas matriz particulares que pueden utilizarse en el tratamiento de una enfermedad en la que la actividad inapropiada de metaloproteasa da lugar a la degradación de tejido conectivo e inflamación. La patente de Estados Unidos Nº 6.350.885 da a conocer compuestos heteroaromáticos tricíclicos y sus derivados como inhibidores de metaloproteinasas matriz. El documento WO 98/09940 da a conocer ácidos bifenil butíricos y sus derivados como inhibidores de metaloproteinasas matriz. J. Med. Chem., 1968, vol. 11(6), 1139-1144 da a conocer la síntesis y actividad antiinflamatoria del ácido 4-(p-bifenilil)-3-hidroxibutírico y compuestos relacionados. El documento WO 96/15096 da a conocer ácidos 4-biarilbutírico o 5-biarilpentanoico sustituidos y derivados como inhibidores de metaloproteinasa matriz.

#### Características de la invención

La presente invención da a conocer una clase nueva de compuestos que son inhibidores duales de MMP-9/12 y tienen los perfiles de actividad deseados. Los compuestos de la presente invención presentan una potencia, selectividad y/o propiedades farmacocinéticas beneficiosas.

En un aspecto, se dan a conocer inhibidores de metaloproteasa matriz que pueden ser útiles como agentes terapéuticos o profilácticos seguros y eficaces para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias y alérgicas. También se dan a conocer procesos para sintetizar dichos compuestos.

En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos se dan a conocer junto con portadores, excipientes o diluyentes aceptables, que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros rotacionales, N-óxidos, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, así como

composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros conformacionales, N-óxidos, polimorfos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente incluían excipientes.

- 5 En la siguiente descripción se establecerán otros aspectos y, en parte, serán evidentes a partir de la descripción o se podrán aprender mediante la práctica de la invención.

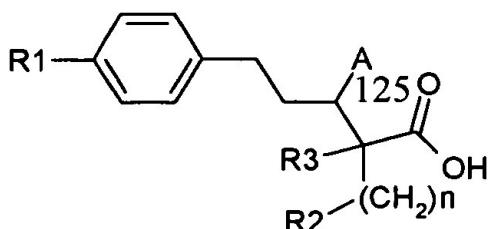
Según su principal aspecto, la presente invención da a conocer los siguientes compuestos:

- 10 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 1),  
 ácido 2-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil)-5-bifenil-4-il-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 11),  
 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-{2-[(fenilacetil)amino]etil}pentanoico (compuesto Nº 45),  
 15 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 47),  
 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-1'(2H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 49),  
 20 ácido 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 59),  
 ácido 5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 60),  
 25 ácido 3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 64),  
 ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 65),  
 30 ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 67),  
 ácido 3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 68),  
 35 ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 69),  
 ácido 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 70),  
 40 ácido 5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 71),  
 ácido 3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 72),  
 45 ácido 5-(4'-cianobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 73),  
 ácido 5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 74),  
 50 ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 75),  
 ácido 5-(4'-etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 76),  
 55 ácido 3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 77),  
 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-4-fenil-4a,8a-dihidroftalazin-2(1H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 84),  
 60 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 85),  
 ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-[(3aR,7aS)-1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-isoindol-2-il]etil}-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 86),

- ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-{[(4-fluorofenil)sulfoni]amino}etil)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 87),
- ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-{[(3-fluorofenil)acetil]amino}etil)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 88),
- 5 ácido 5-bifenil-4-il-2-{2-[(4-fluorobenzoil)amino]etil}-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 89),
- ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 90),
- 10 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 91).
- ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-{[(4-fluorofenil)amino]carbonil}amino]etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 92),
- 15 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(4,4-dimetil-2,6-dioxopiperidin-1-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 93),
- ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 94),
- 20 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 96),
- ácido 2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]pentanoico (compuesto Nº 97),
- 25 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(5,6-dicloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 102),
- ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 103),
- 30 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 104),
- ácido 2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 105),
- 35 ácido (2*R*,3*S* + 2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 106),
- ácido (2*R*,3*S* + 2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 107),
- 40 ácido (2*R*,3*R* + 2*S*,3*S*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 108),
- ácido (2*R*,3*R* + 2*S*,3*S*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 109),
- 45 ácido (2*R*,3*R* + 2*S*,3*S*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)pentanoico (compuesto Nº 113),
- ácido (2*R*,3*S* + 2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)pentanoico (compuesto Nº 114),
- 50 ácido (2*R*,3*R* + 2*S*,3*S*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)pentanoico (compuesto Nº 115),
- ácido (2*R*,3*R* + 2*S*,3*S*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 116),
- 55 ácido (2*R*,3*S* + 2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 117),
- 60 ácido (2*R*,3*S* + 2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)pentanoico (compuesto Nº 118),
- ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 121),

- ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) butil]pentanoico (compuesto N° 124),  
 ácido (2R,3S)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico  
 (compuesto N° 133),  
 5 ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico  
 (compuesto N° 134),  
 10 ácido (2R,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico  
 (compuesto N° 135), y  
 ácido (2S,3S)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico  
 (compuesto N° 136).

15 Según otro aspecto, algunos compuestos según la presente invención, a saber el compuesto N° 11, el compuesto N° 45, el compuesto N° 87, el compuesto N° 88, el compuesto N° 89 y el compuesto N° 92 tal como se han definido anteriormente, corresponden a la estructura de fórmula I:



Fórmula I

- 20 en la que
- n es un número entero de 1 a 5;
- 25 R<sub>1</sub> puede ser opcionalmente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alqueniloxi o alquiniloxi sustituidos;
- 30 R<sub>2</sub> puede ser alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclico, heteroarilo, cicloalquilo, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHC(=Y)R<sub>4</sub>, -NHC(=Y)NR<sub>5</sub>R<sub>x</sub>, -NHC(=O)OR<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, C(=Y)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, C(=O)OR<sub>6</sub> [en los que Y puede ser oxígeno o azufre], OR<sub>5</sub>, -OC(=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, O-acilo, S(O)<sub>m</sub>R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, ciano, amidino o guanidino [en los que R<sub>4</sub> puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo o cicloalquilalquilo y m es un número entero 0-2; R<sub>5</sub> puede ser hidrógeno o R<sub>4</sub>; R<sub>x</sub> puede ser R<sub>4</sub> o -SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo o cicloalquilalquilo];
- 35 R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno, flúor, alquilo, cicloalquilalquilo o aralquilo;
- A puede ser OH, OR<sub>4</sub>, -OC(=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, O-acilo, NH<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHC(=Y)R<sub>4</sub>, -NHC(=Y)NR<sub>5</sub>R<sub>x</sub>, -NHC(=O)OR<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>.
- 40 En otra realización, la presente invención comprende la separación de los enantiómeros individuales o parejas de diastereómeros o distereómeros individuales. Un experto en la materia de la presente invención puede elegir opcionalmente una o más maneras de obtener compuestos quiralmente puros. La presente invención incluye la separación de un grupo representativo de compuestos, ya sean parejas diastereoméricas o diastereómeros individuales, mediante cromatografía preparativa de capa fina y/o mediante HPLC, utilizando una columna aquilar o quirala según sea necesario.
- 45 En aún otra realización, la presente invención se refiere a la dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias y alérgicas, a saber:
- 50 1) agentes antiinflamatorios, experimentales o comerciales (i) tales como los agentes antiinflamatorios no esteroidales piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos, fenamatos, pirazolonas, salicilatos, inhibidores de PDE-4/p38 MAP Quinasa/Catepsina, (ii) leucotrienos, inhibidores de LTC4/LTD4/LTE4/LTB4, inhibidores de 5-lipoxygenasa y antagonistas del receptor de PAF, (iii) inhibidores de Cox-2, (iv) inhibidores de MMP y (v)

inhibidores de interleuquina I;

2) agentes antihipertensivos, (i) inhibidores de ACE, por ejemplo, enalapril, lisinopril, valsartán, telmisartán y quinapril, (ii) antagonistas y agonistas de receptores de angiotensina II, por ejemplo, losartán, candesartán, irbesartán, valsartán y eprosartán, (iii)  $\beta$ -bloqueadores y (iv) bloqueadores de los canales de calcio;

3) agentes inmunosupresores seleccionados entre ciclosporina, azatioprina y metotrexato, y corticosteroides antiinflamatorios.

10 ácido  $(2R,3S)$ -3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto N°133),

15 ácido  $(2S,3R)$ -3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 134),

15 ácido  $(2R,3R)$ -3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 135), y

20 ácido  $(2S,3S)$ -3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 136).

En otra realización, la presente invención comprende la separación de los enantiómeros individuales o parejas de diastereómeros o distereómeros individuales. Un experto en la materia de la presente invención puede elegir opcionalmente una o más maneras de obtener compuestos quiralmente puros. La presente invención incluye la separación de un grupo representativo de compuestos, ya sean parejas diastereoméricas o diastereómeros individuales, mediante cromatografía de capa fina preparativa y/o mediante HPLC, utilizando una columna aquíral o quiral según sea necesario.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a la dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias y alérgicas. Entre los ejemplos de dichos agentes terapéuticos se incluyen, pero sin limitarse a los mismos,

35 1) agentes antiinflamatorios, experimentales o comerciales (i) tales como los agentes antiinflamatorios no esteroidales piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos, fenamatos, pirazolonas, salicilatos, inhibidores de PDE-4/p38 MAP Quinasa/Catepsina, (ii) inhibidores de los leucotrienos LTC4/LTD4/LTE4/LTB4, inhibidores de 5-lipoxygenasa y antagonistas del receptor PAF, (iii) inhibidores de Cox-2, (iv) inhibidores de MMP y (v) inhibidores de interleuquina I;

40 2) agentes antihipertensivos, (i) inhibidores de ACE, por ejemplo, enalapril, lisinopril, valsartán, telmisartán y quinapril, (ii) antagonistas y agonistas de receptores de angiotensina II, por ejemplo, losartán, candesartán, irbesartán, valsartán y eprosartán, (iii)  $\beta$ -bloqueadores y (iv) bloqueadores de los canales de calcio;

45 3) agentes inmunosupresores seleccionados entre ciclosporina, azatioprina y metotrexato, y corticosteroides antiinflamatorios.

Las siguientes definiciones se aplican a los términos tal como se utilizan en la presente invención.

El término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un monorradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o lineal que presenta de 1 a 20 átomos de carbono. Este término se puede ejemplificar por grupos, tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxcarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilo, heterociclico, heteroarilo, arilitio, tiol, alquiltio, ariloxi, nitro, aminosulfonilo, COOH, aminocarbonilamino, -NHC(=O)R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)heteroarilo, C(=O)heterociclico, -OC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> {en el que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heteroarilo, heterocicliclalquilo, heteroarilalquilo}, nitro, o -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heterociclico, heteroarilalquilo o heterocicliclalquilo). A menos que de otro modo estén limitados por la definición, los sustituyentes alquilo pueden estar sustituidos adicionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -OC(=O) NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en el que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son los mismos definidos anteriormente), hidroxi, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, ciano y -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (en el que R<sub>6</sub> es el mismo definido anteriormente); o un grupo alquilo también puede estar interrumpido por 1-5 átomos de grupos

seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre o -NR<sub>a</sub>- {en el que R<sub>a</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, acilo, aralquilo, -C(=O)OR<sub>f</sub> (en el que R<sub>f</sub> es el mismo definido anteriormente), SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> es tal como se define anteriormente), o -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en el que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son tal como se definen anteriormente)}. A menos que de otro modo estén limitados por la definición, todos los

5 sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -O-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en el que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son los mismos definidos anteriormente), hidroxi, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, ciano y -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> es el mismo definido anteriormente); o un grupo alquilo tal como se define anteriormente que presenta ambos sustituyentes tal como se definen anteriormente y están también interrumpidos por 1-5 átomos o grupos tal como se definen anteriormente.

10 El término "alquenilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o lineal que presenta de 2 a 20 átomos de carbono con geometría cis, trans o geminal. En el caso de que el grupo alquenilo esté unido a un heteroátomo, el doble enlace no puede ser alfa con respecto al heteroátomo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes

15 seleccionados entre alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, -NHC(=O)R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -O-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en el que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son los mismos definidos anteriormente), alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, oxo, tiocarbonilo, carboxi, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi, heterociclico, heteroarilo, heterociclolalquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino,

20 alcoxiamino, nitro o SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> es el mismo definido anteriormente). A menos que de otro modo estén limitados por la definición, los sustituyentes de alquenilo opcionalmente pueden estar sustituidos adicionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, hidroxi, alcoxi, halógeno, -CF<sub>3</sub>, ciano, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -O-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en el que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son los mismos definidos anteriormente) y -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> es el mismo definido anteriormente).

25 El término "alquinilo," a menos que se indique lo contrario, se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado que presenta de 2 a 20 átomos de carbono. En el caso de que el alquinilo esté unido a un heteroátomo, el triple enlace no puede ser alfa con respecto al heteroátomo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, oxo, tiocarbonilo, carboxi, ariltio, tiol,

30 alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, nitro, heterociclico, heteroarilo, heterociclolalquilo, heteroarilalquilo, -NHC(=O)R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -O-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en el que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son los mismos definidos anteriormente) o -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> es tal como se define anteriormente). A menos que de otro modo estén limitados por la definición, los sustituyentes de alquinilo opcionalmente pueden estar sustituidos adicionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, hidroxi, alcoxi, halógeno,

35 CF<sub>3</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en el que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son los mismos definidos anteriormente), ciano o -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> es el mismo definido anteriormente).

El término "aralquilo," a menos que se indique lo contrario, se refiere a alquil-arilo unido a través de una porción alquilo (en el que el alquilo es tal como se define anteriormente) y la porción alquilo contiene 1-6 átomos de carbono y arilo es tal como se define a continuación. Entre los ejemplos de grupos aralquilo se incluyen bencilo, etilfenilo y similares.

40 El término "arilo," a menos que se indique lo contrario, se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos, por ejemplo, anillos fenilo, bifenilo o naftilo, y similares, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, acilo, ariloxi, CF<sub>3</sub>, ciano, nitro, COOR<sub>e</sub> (en el que R<sub>e</sub> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclolalquilo, heteroarilalquilo), NHC(=O)R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -O-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en el que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son los mismos definidos anteriormente), -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> es el mismo definido anteriormente), carboxi, heterociclico, heteroarilo, heterociclolalquilo, heteroarilalquilo o aminocarbonilamino. El grupo arilo opcionalmente puede estar fusionado con un grupo cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo puede contener opcionalmente heteroátomos seleccionados entre O, N ó S.

45 El término "ariloxi" indica el grupo O-arilo, en el que arilo es tal como se define anteriormente.

50 El término "heteroarilo," a menos que se indique lo contrario, se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos en el anillo, con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O ó S opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, acilo, carboxi, arilo, alcoxi, aralquilo, ciano, nitro, heterociclico, heteroarilo, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, CH=NOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>C(=O)R<sub>g</sub> {en el que w es un número entero de 0 a 4 y R<sub>g</sub> es hidrógeno, hidroxi, OR<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHOR<sub>z</sub> ó -NHOH}, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> y -NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -O-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -O-C(=O)OR<sub>f</sub>, -O-C(=O)OR<sub>f</sub> (en el que R<sub>6</sub>, R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son tal como se definen anteriormente, y R<sub>z</sub> es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, heteroarilalquilo o heterociclolalquilo). A menos que de otro modo esté limitado por la definición, los sustituyentes están unidos a un

átomo del anillo, es decir, carbono o heteroátomo en el anillo. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen oxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, triazinilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, y similar.

- 5 El término "heterociclico," a menos que se indique lo contrario, se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico no aromático que presenta de 5 a 10 átomos de carbono, en el que 1 a 4 átomos de carbono en un anillo están sustituidos por heteroátomos seleccionados entre O, S ó N, y opcionalmente están benzofusionados o fusionados a heteroarilo que tienen 5-6 miembros en el anillo y/o opcionalmente están sustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, acilo, arilo, alcoxi, alcarilo, ciano, nitro, oxo, carboxi, heterociclico, heteroarilo, -O-C(=O)R<sub>f</sub>, -O-C(=O)OR<sub>f</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -O-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en el que R<sub>6</sub>, R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son tal como se definen anteriormente) o guanidina. El heterociclico puede incluir opcionalmente anillos que tienen uno o más dobles enlaces. A menos que de otro modo esté limitado por la definición, los sustituyentes están unidos al átomo del anillo, es decir, carbono o heteroátomo en el anillo. Además, a menos que de otro modo esté limitado por la definición, el anillo heterociclico puede contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos. Entre los ejemplos de grupos heterociclico se incluyen oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, dihidroisoxazolilo, dihidrobenzofurilo, azabiciclohexilo, dihidroindolilo, piridinilo, isoindol 1,3-diona, piperidinilo o piperazinilo.
- 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
- El término "cicloalquilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono, que presentan un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados, que pueden contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos, a menos que de otro modo esté limitado por la definición. Dichos grupos cicloalquilo pueden incluir, por ejemplo, estructuras de anillos individuales, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples, que incluyen adamantanilo, y biciclo [2.2.1] heptano, o grupos alquilos cíclicos a los que se fusiona un grupo arilo, por ejemplo, indano y similares. También se pueden incluir estructurales de anillos espiro y fusionados. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxcarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilitio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHC(=O)R<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -O-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -O-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en los que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son los mismos definidos anteriormente), nitro, heterociclico, heteroarilo, heterociclicalquilo, heteroarilalquilo, o SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> es el mismo definido anteriormente). A menos que de otro modo esté limitado por la definición, los sustituyentes de cicloalquilo opcionalmente pueden estar sustituidos adicionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -OC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> (en los que R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> son los mismos definidos anteriormente), ciano o -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> es el mismo definido anteriormente). "Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquil-cicloalquilo unido a través de una parte alquilo, en el que el alquilo y el cicloalquilo son los mismos definidos anteriormente.
- El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a través de una parte alquilo, en el que el alquilo que presenta de 1 a 6 átomos de carbono y el cicloalquilo son los mismos definidos anteriormente.
- "Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquil-heteroarilo unido a través de una parte alquílica, en el que el alquilo y el heteroarilo son tal como se definen anteriormente.
- "Heterociclicalquilo" se refiere a un grupo alquil-heterociclico unido a través de una parte alquílica, en el que el alquilo y el heterociclico son tal como se definen anteriormente.
- "Amina," a menos que se indique lo contrario, se refiere a -NH<sub>2</sub>. "Amino sustituido", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un grupo -N(R<sub>k</sub>)<sub>2</sub> en el que cada R<sub>k</sub> se selecciona independientemente del grupo de hidrógeno, siempre que ambos grupos R<sub>k</sub> no sean hidrógeno (definidos como "amino"), alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, heterociclicalquilo, heteroarilalquilo, acilo, S(O)<sub>m</sub>R<sub>6</sub> (en el que m y R<sub>6</sub> son los mismos definidos anteriormente), -C(=R<sub>v</sub>)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> (en el que R<sub>v</sub> es O ó S y R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> son los mismos definidos anteriormente) o NHC(=R<sub>v</sub>)NR<sub>y</sub>R<sub>x</sub> (en el que R<sub>v</sub>, R<sub>y</sub> y R<sub>x</sub> son los mismos definidos anteriormente). A menos que de otro modo esté limitado por la definición, todos los sustituyentes de amino opcionalmente pueden estar sustituidos adicionalmente por 1-3 sustituyentes elegidos entre alquilo, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, carboxi, -COOR<sub>7</sub> (en el que R<sub>7</sub> es el mismo definido anteriormente), hidroxi, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, ciano, -C(=R<sub>v</sub>)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> (en el que R<sub>v</sub> es el mismo definido anteriormente), -O(C=O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, -OC(=R<sub>v</sub>)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> (en el que R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> y R<sub>v</sub> son los mismos definidos anteriormente), -S(O)<sub>m</sub>R<sub>6</sub> (en el que R<sub>6</sub> y m son los mismos definidos anteriormente).
- "Acilo" se refiere a -C(=O)R" en el que R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclico, heteroarilalquilo o heterociclicalquilo.

El término "tioacilo" se refiere a -C(=S)R<sub>4</sub>, en el que R<sub>4</sub> es el mismo definido anteriormente. "Tiocarbonilo" se refiere

a -C(=S)H. "Tiocarbonilo sustituido" se refiere a -C(=S)R", en el que R" se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclico, heteroarilalquilo o heterocicliclalquilo, amina o amina sustituida.

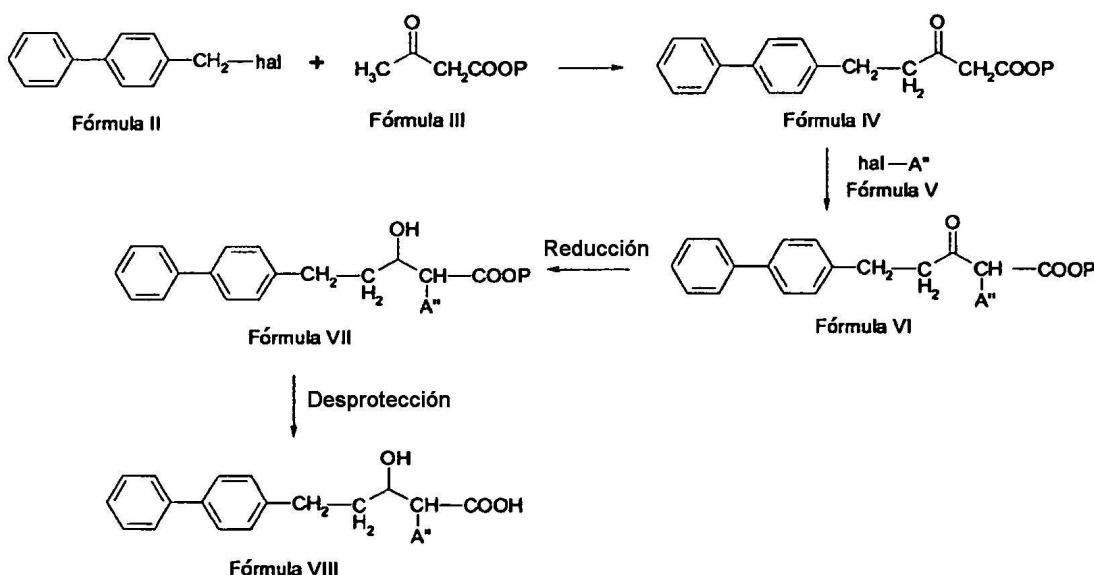
El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 El término "grupo saliente" se refiere a grupos que muestran o muestran potencialmente las propiedades de ser lábiles bajo las condiciones sintéticas y también, de separarse fácilmente de los productos sintéticos bajo las condiciones definidas. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), triflatos, tosilato, mesilatos, alcoxi, tioalcoxi o radicales hidroxi y similares.
- 10 El término "grupos protectores" se refiere a grupos que evitan la reacción química en un punto de una molécula que no pretende ser afectada durante la modificación química de dicha molécula. A menos que se indique lo contrario, los grupos protectores pueden utilizarse en grupos, tales como hidroxi, amino o carboxi. Se hallan ejemplos de grupos protectores en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" ("Grupos Protectores en Síntesis Orgánica"), 2<sup>a</sup> Edición, John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y. Los ejemplos de los grupos protectores de grupos carboxílicos, grupos protectores de grupos amino o grupos protectores de grupos hidroxi utilizados no son críticos, siempre que la fracción/fracciones derivatizadas sean estables a las condiciones de las reacciones posteriores y se puedan eliminar sin alterar el resto de la molécula.
- 15 20 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y, de este modo, pueden aparecer como mezclas racémicas, enantiómeros y diastereómeros. Estos compuestos también pueden existir como confórmeros/rotámeros. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están incluidas en la presente invención. Cada carbono estereoquímico puede tener la configuración R o S. Aunque los compuestos específicos de ejemplo en la presente solicitud se pueden representar en una configuración estereoquímica concreta, se prevé que los compuestos que tienen la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral o mezclas de los mismos formen parte de la presente invención.
- 25 30 35 El término "sales farmacéuticamente aceptables" que forman parte de la presente invención incluye las sales de las fracciones de ácido carboxílico, que se pueden preparar mediante la reacción del compuesto con la base apropiada para proporcionar las sales por adición de base correspondientes. Entre los ejemplos de dichas bases se encuentran los hidróxidos de metales alcalinos, que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio. Además, las sales de bases orgánicas, tales como lisina, arginina, guanidina, etanolamina, colina y similares; también se incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, sales de amonio o sales de amonio sustituidas. Cuando sea apropiado, los compuestos de la presente invención también pueden formar las sales por adición de ácido mediante el tratamiento de dichos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidrohaluros, tales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico; otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc; y arilsulfonatos de alquilo y mono-arilsulfonatos, tales como etan sulfonato, toluen sulfonato y bencen sulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, etc.
- 40 45 50

#### Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas conocidas en la síntesis orgánica y son familiares para un técnico en la materia de la presente invención. Además, el proceso descrito en la presente invención puede preparar los compuestos de la presente invención, sin embargo éste puede no ser el único medio mediante el cual se pueden sintetizar los compuestos descritos. Además, las diversas etapas sintéticas descritas en la presente invención se pueden realizar en una secuencia alternativa a efectos de producir los compuestos deseados.

Esquema I



Los compuestos de fórmula VIII se pueden preparar siguiendo, por ejemplo, la ruta sintética representada en el esquema I. De este modo, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula II (en el que hal es Cl, Br o I) con un compuesto de fórmula III [en el que P es alquilo (por ejemplo, *tert*-butilo, etilo o metilo) o aralquilo (por ejemplo, bencilo)] para producir un compuesto de fórmula IV, que al reaccionar con un compuesto de fórmula V (en el que hal es el mismo definido anteriormente y A'' es aralquilo, heterocicliclalquilo, heteroarilalquilo o cicloalquilalquilo), puede formar un compuesto de fórmula VI. Un compuesto de fórmula VI al reducirse puede formar un compuesto de fórmula VII, que al desprotegerse puede producir un compuesto de fórmula VIII.

5 La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para producir un compuesto de fórmula IV se puede llevar a cabo en presencia de una base o una combinación de los mismos, por ejemplo, hidruro de sodio, butil litio o diisopropilamida de litio en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dioxano o dietiléter.

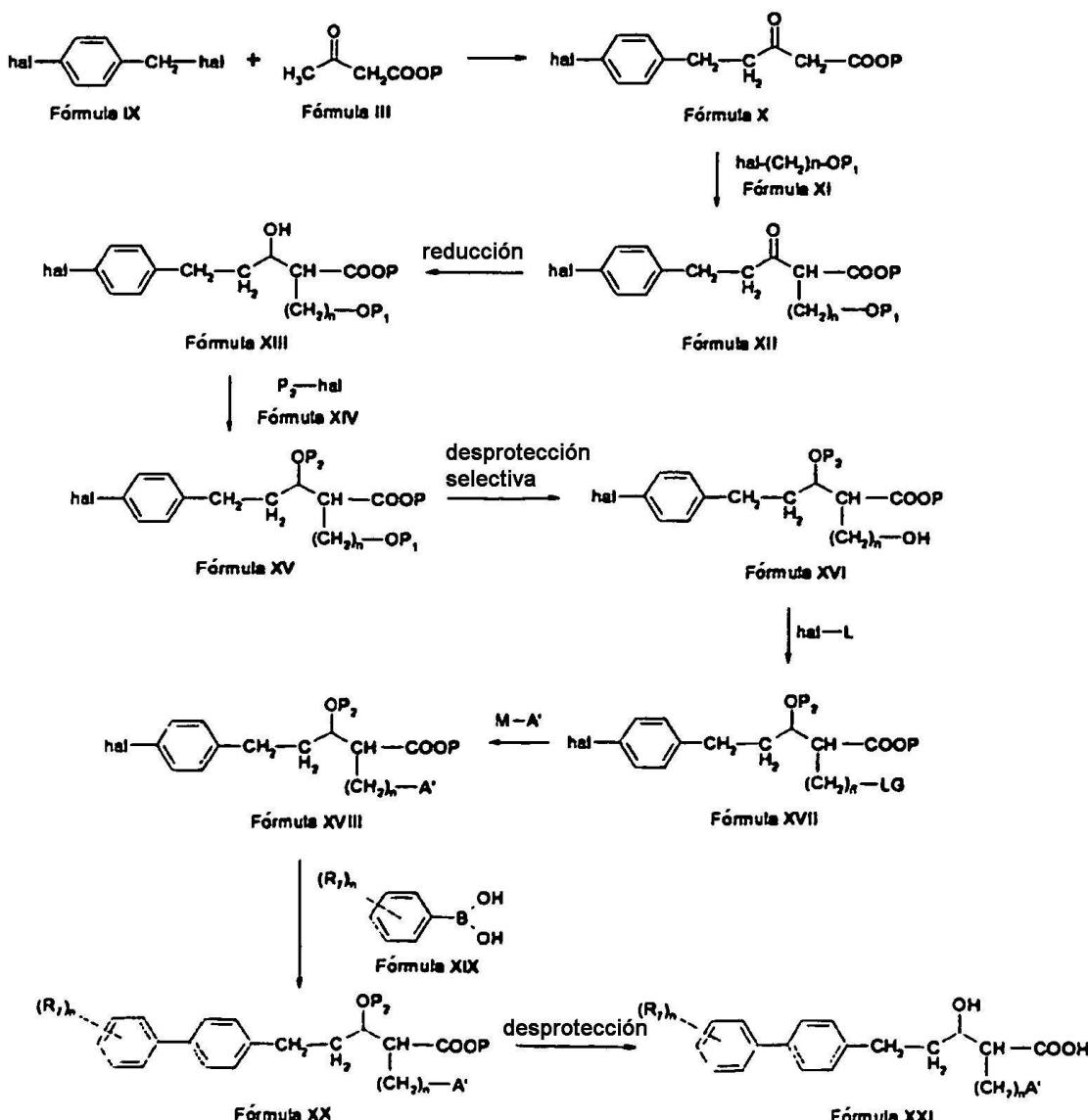
10 La reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V para producir un compuesto de fórmula VI se puede llevar a cabo en presencia de una base, por ejemplo, *tert*-butóxido de potasio, (*m*)etóxido de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, butil litio o hexametildisilazida de litio/sodio/potasio, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio, en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo, *t*-butanol, etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dietiléter o dioxano.

15 La hidrólisis de un compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula VIII, cuando P es *t*-butilo, se puede llevar a cabo con ácidos, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente orgánico o un sistema de disolventes, que incluyen, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, THF o dioxano en agua.

20 El compuesto de fórmula VI experimenta una reducción para producir un compuesto de fórmula VII en presencia de agente reductor, por ejemplo, borohidruro de sodio o borohidruro de litio en disolvente orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico y/o tetrahidrofurano.

25 La hidrólisis de un compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula VIII, cuando P es *t*-butilo, se puede llevar a cabo con ácidos, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente orgánico o un sistema de disolventes, que incluyen, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, THF o dioxano en agua.

Esquema II

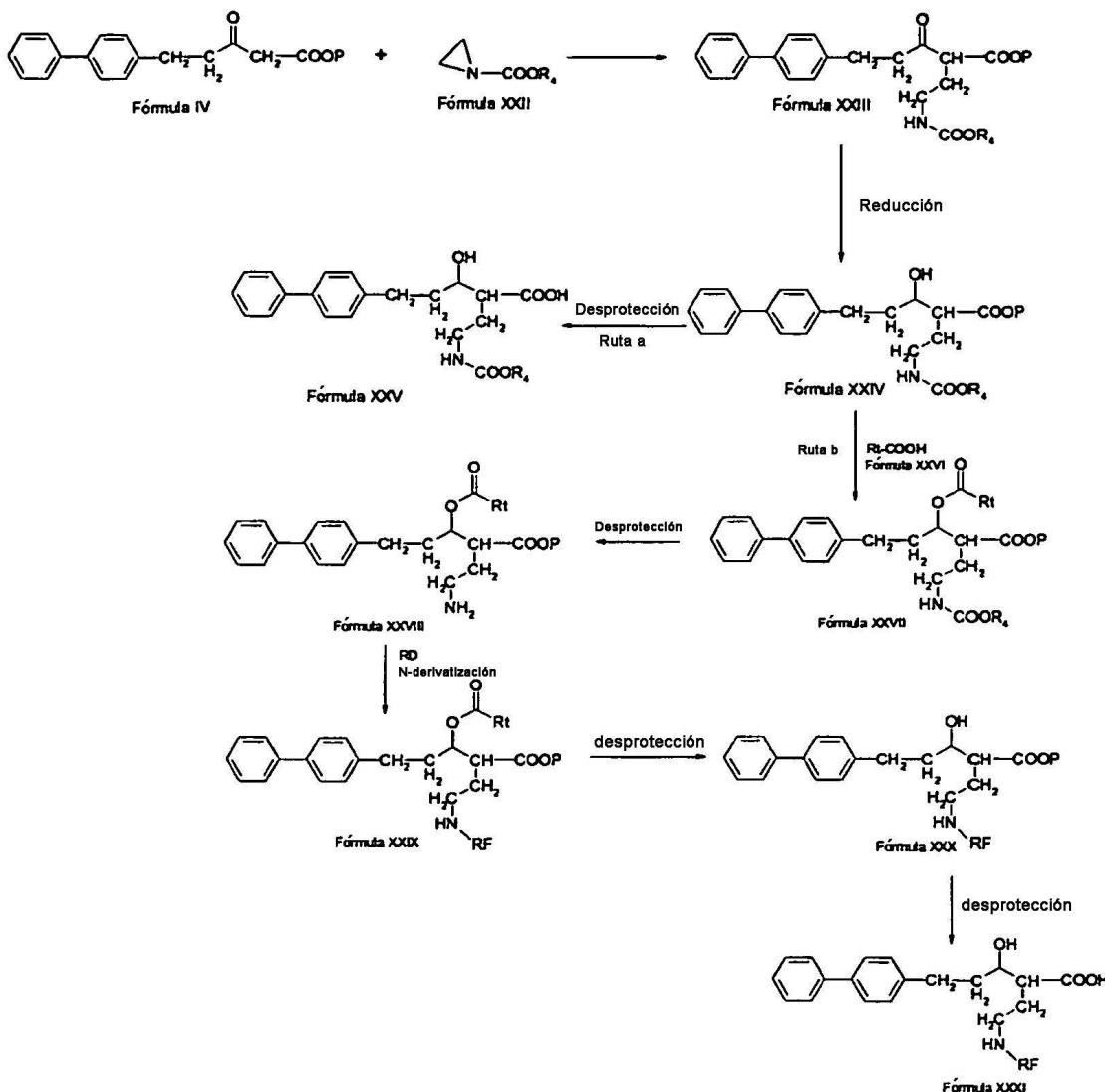


Se puede preparar un compuesto de fórmula XXI, por ejemplo, siguiendo la ruta sintética representada, por ejemplo, en el esquema II. De este modo, un compuesto de fórmula IX (en el que hal es el mismo definido anteriormente) al

- 5 reaccionar con un compuesto de fórmula III (en el que P es el mismo definido anteriormente) puede producir un compuesto de fórmula X, el cual puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XI (en el que hal y n son los mismos definidos anteriormente y P<sub>1</sub> es un grupo protector silílico, por ejemplo, *tert*-butildimetilsilano, *tert*-butildifenilsilano o triisopropilsilano para producir un compuesto de fórmula XII, el cual puede experimentar una reducción para producir un compuesto de fórmula XIII. El compuesto de fórmula XIII al reaccionar con un compuesto de fórmula XIV [en el que P<sub>2</sub> es aralquilo (por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4,6-trimetoxibencilo) o heterociclico (por ejemplo, tetrahidropiranilo)] puede formar un compuesto de fórmula XV, el cual puede experimentar una desprotección selectiva para formar un compuesto de fórmula XVI, el cual a continuación se puede convertir en un compuesto de fórmula XVII (en el que LG es un grupo saliente, tal como mesilo, tosilo o trifilio o un haluro (hal) tal como se define anteriormente) mediante la reacción con un compuesto de fórmula L-hal (en el que L es metansulfonilo, p-toluenulfonilo y hal es el mismo definido anteriormente), mediante la reacción con anhídrido trílico o mediante la reacción con trifenilfosfina y una fuente de haluro, tal como tetrabromuro de carbono o yodo. Se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVII con un compuesto de fórmula M-A' (en el que A' es arilo, heteroarilo, heterociclico o cicloalquilo y M es metal, por ejemplo, potasio, litio o sodio) o mediante la reacción de A' en presencia de una base para producir un compuesto de fórmula XVIII. El compuesto de fórmula XVIII se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula XIX (en el que n es un número entero de 1 a 5 y R<sub>7</sub> es hidrógeno, halógeno (F, Cl, Br,

- 5 I), hidroxi, -COOH, -COOR<sub>4</sub> (en el que R<sub>4</sub> es el mismo definido anteriormente), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, heterociclioxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, acilo, tioacilo, ciano, nitro, amino, -CHO, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=Y)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHC(=Y)R<sub>4</sub>, -NHC(=Y)NR<sub>5</sub>R<sub>x</sub>, -NHC(=O)OR<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, (SO)<sub>m</sub>R<sub>4</sub> (en los que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>x</sub>, Y y m son los mismos definidos anteriormente), arilo, heterociclico, heteroarilo, heterociclicalquilo o heteroarilalquilo que opcionalmente pueden estar sustituidos adicionalmente) para formar un compuesto de fórmula XX, el cual se puede desproteger para formar un compuesto de fórmula XXI.
- 10 La reacción de un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula III para producir un compuesto de fórmula X se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III para producir un compuesto de fórmula IV.
- 15 La reacción de un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula XI para producir un compuesto de fórmula XII se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V para producir un compuesto de fórmula VI.
- 20 La reducción de un compuesto de fórmula XII para producir un compuesto de fórmula XIII se puede llevar a cabo de manera similar a la reducción de un compuesto de fórmula VI para producir un compuesto de fórmula VII.
- 25 La reacción de un compuesto de fórmula XIII con un compuesto de fórmula XIV para producir un compuesto de fórmula XV se puede llevar a cabo en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, trifluoruro de boro, ácido trílico, ácido alcanforsulfónico, p-toluenulfonato de piridinio o perclorato de tritilo, en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dietil éter o dioxano.
- 30 La desprotección selectiva de un compuesto de fórmula XV para producir un compuesto de fórmula XVI se puede llevar a cabo con agentes desprotectores, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de potasio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dietil éter o dioxano.
- 35 Se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVI con un compuesto de fórmula L-hal, anhídrido trílico o mediante la reacción con trifenilfosfina y una fuente de haluro, tal como tetrabromuro de carbono o yodo para producir un compuesto de fórmula XVII, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, piridina, N-metilmorfolina o diisopropiletilamina, en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, o tetrahidrofurano.
- 40 La reacción de un compuesto de fórmula XVII con un compuesto de fórmula M-A' para producir un compuesto de fórmula XVIII se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, dimetilacetamida. Alternativamente, la reacción de un compuesto de fórmula XVII con un compuesto de fórmula A' para producir un compuesto de fórmula XVIII se puede llevar a cabo en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, *tert*-butóxido de potasio, (m)etóxido de sodio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, dimetilacetamida.
- 45 La reacción de un compuesto de fórmula XVIII con un compuesto de fórmula XIX se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador metálico, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), tetrakis(triciclohexilfosfina) paladio (0), tetrakis(*tri-tert*-butilfosfina) paladio (0) o acetato de paladio y trifenilfosfina, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico, tal como tolueno, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o dietil éter.
- La desprotección de un compuesto de fórmula XX para producir un compuesto de fórmula XXI se puede llevar a cabo de manera similar a la de un compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula VIII.

Esquema III



Se puede preparar un compuesto de fórmulas XXV y XXXI, por ejemplo, siguiendo la ruta sintética representada, por ejemplo, en el esquema III. De este modo, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV (en el que P es el mismo definido anteriormente) con un compuesto de fórmula XXII (en el que R<sub>4</sub> es el mismo definido anteriormente) para producir un compuesto de fórmula XXIII,

Ruta a: en el que tras reducción se puede producir un compuesto de fórmula XXIV, el cual se puede desproteger adicionalmente para producir un compuesto de fórmula XXV, o

Ruta b: en el que tras la reacción con un compuesto de fórmula XXVI (en el que Rt es alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclicalquilo o heteroaralquil) se produce un compuesto de fórmula XXVII, el cual puede experimentar una desprotección para producir un compuesto de fórmula XXVIII, el cual puede experimentar una N-derivatización con un compuesto de fórmula RD (en el que RD es R<sub>4</sub>COhal, halCOOR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>hal o (R<sub>4</sub>)N=C(=Y), en el que Y es O ó S) para producir un compuesto de fórmula XXIX (en el que RF es R<sub>4</sub>CO-, R<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- R<sub>4</sub>OCO- o (R<sub>4</sub>)NH-C(=Y)-), el cual puede experimentar una desprotección para producir un compuesto de fórmula XXX, el cual puede experimentar una desprotección adicional para producir un compuesto de fórmula XXXI.

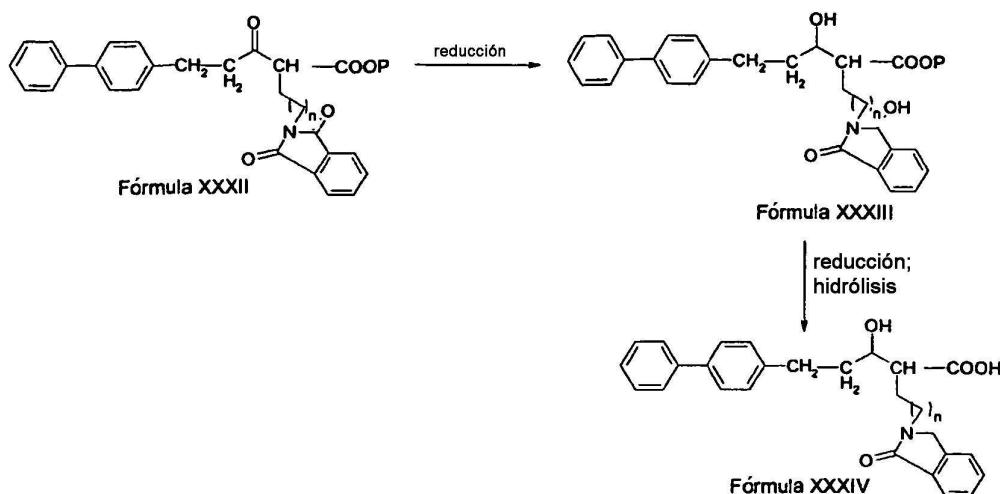
La reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula XXII para producir un compuesto de fórmula XXIII se puede llevar a cabo en presencia de una base, por ejemplo, tert-butóxido de potasio, hidruro de sodio, (m)etóxido de sodio, diisopropilamida de litio y/o butil litio, en un disolvente orgánico, por ejemplo,

tetrahidrofurano, dimetilformamida, dietil éter o dioxano.

La reducción de un compuesto de fórmula XXIII para producir un compuesto de fórmula XXIV se puede llevar a cabo de manera similar a la reducción de un compuesto de fórmula VI para producir un compuesto de fórmula VII.

- 5 La desprotección de un compuesto de fórmula XXIV (ruta a) para producir un compuesto de fórmula XXV se puede llevar a cabo de manera similar a la de un compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula VIII.
- 10 La reacción de un compuesto de fórmula XXIV (ruta b) con un compuesto de fórmula XXVI para producir un compuesto de fórmula XXVII se puede llevar a cabo utilizando agentes acoplantes, tales como EDCI o DCC, en presencia de base, tal como dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina o diisopropiletilamina, en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono.
- 15 La desprotección de un compuesto de fórmula XXVII para producir un compuesto de fórmula XXVIII se puede llevar a cabo en presencia de un agente de desprotección, por ejemplo, paladio sobre carbono en presencia de gas hidrógeno, o paladio sobre carbono con una fuente de gas hidrógeno, por ejemplo, formiato de amonio, ciclohexeno o ácido fórmico.
- 20 La N-derivatización de un compuesto de fórmula XXVIII con un compuesto de fórmula RD (en el que RD es R<sub>4</sub>COhal o halCOOR<sub>4</sub>) para producir un compuesto de fórmula XXIX (en el que RF es R<sub>4</sub>CO-, R<sub>4</sub>OCO-) se puede llevar a cabo en presencia de una base, por ejemplo, piridina, N-metilmorfolina, N-etildiisopropilamina, trietilamina o carbonato de potasio.
- 25 La N-derivatización de un compuesto de fórmula XXVIII con un compuesto de fórmula RD (en el que RD es R<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>hal) para producir un compuesto de fórmula XXIX (en el que RF es R<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-) se puede llevar a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono o cloroformo.
- 30 La N-derivatización de un compuesto de fórmula XXVIII con un compuesto de fórmula RD (en el que RD es (R<sub>4</sub>)N=C(=Y)) para producir un compuesto de fórmula XXIX (en el que RF es (R<sub>4</sub>)NH-C(=Y)-) se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono o cloroformo.
- 35 La desprotección del grupo protector del hidroxilo secundario, tal como un grupo acilo, de un compuesto de fórmula XXIX para producir un compuesto de fórmula XXX se puede llevar a cabo en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos.
- 40 La desprotección de un compuesto de fórmula XXX para producir un compuesto de fórmula XXXI se puede llevar a cabo con ácidos, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente orgánico o un sistema de disolventes, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, THF o dioxano en agua.

Esquema IV



Los compuestos de fórmula XXXIV se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo la ruta sintética representada, por ejemplo, en el esquema IV. De este modo, un compuesto de fórmula XXXII puede experimentar una reducción para producir un compuesto de fórmula XXXIII, el cual puede experimentar una hidrogenación iónica, en la que el grupo C=O se reduce a CH<sub>2</sub> seguido de hidrólisis para producir un compuesto de fórmula XXXIV.

El compuesto de fórmula XXXII puede experimentar una reducción para producir un compuesto de fórmula XXXIII en presencia de un agente reductor, por ejemplo, borohidruro de sodio o borohidruro de litio en un disolvente orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico y/o tetrahidrofurano.

La conversión de un compuesto de fórmula XXXIII en un compuesto de fórmula XXXIV se puede llevar a cabo bajo condiciones de hidrogenación iónica, en las que el grupo C=O se reduce a CH<sub>2</sub> seguido de la hidrólisis in-situ del éster (cuando P es t-butilo). Entre las condiciones de hidrogenación iónica que se pueden llevar a cabo incluyen la reacción de un compuesto de fórmula XXXIII con borohidruro de sodio o trietilsilano con ácidos, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o THF, e in-situ el grupo t-butilo sensible a ácido se puede eliminar para proporcionar un compuesto de fórmula XXXIV.

Los siguientes compuestos ilustrativos se prepararon siguiendo los esquemas I, II, III ó IV descritos anteriormente:

- 20 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 1),  
ácido 2-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil)-5-bifenil-4-il-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 11),  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-{2-[(fenilacetil)amino]etil}pentanoico (compuesto Nº 45),
- 25 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 47),  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-1'(2H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 49),
- 30 ácido 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 59),  
ácido 5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 60),
- 35 ácido 3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 64),  
ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 65),
- 40 ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 67),  
ácido 3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 68),
- 45 ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 69),  
ácido 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 70),
- 50 ácido 5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 71),  
ácido 3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 72),
- 55 ácido 5-(4'-cianobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 73),  
ácido 5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 74),
- 60 ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 75),  
ácido 5-(4'-etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 76),

- ácido 3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 77),
- 5 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-4-fenil-4a,8a-dihidroftalazin-2(1H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 84),  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 85),
- 10 ácido 5-bifenil-4-il-2-{2-[(3aR,7aS)-1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-isoindol-2-il]etil}-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 86),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 87),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-[(3-fluorofenil)acetil]amino)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 88),  
15 ácido 5-bifenil-4-il-2-{2-[(4-fluorobenzoil)amino]ethyl}-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 89),  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 90),  
20 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 91).  
ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-([(4-fluorofenil)amino]carbonil) amino]etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 92),  
25 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(4,4-dimetil-2,6-dioxopiperidin-1-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 93),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 94),  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 96),  
30 ácido 2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]pentanoico (compuesto Nº 97),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(5,6-dicloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 102),  
35 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 103),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 104),  
40 ácido 2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 105),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 121),  
45 y  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) butil]pentanoico (compuesto Nº 124).
- En los esquemas anteriores, cuando se mencionan bases, ácidos, disolventes, agentes de condensación, agentes reductores, agentes de desprotección, agentes hidrolizantes, catalizadores metálicos, etc, específicos, debe entenderse que también se pueden utilizar otros ácidos, bases, disolventes, agentes de condensación, agentes reductores, agentes de desprotección, agentes hidrolizantes, catalizadores metálicos, etc, conocidos por los expertos en la materia. De manera similar, la temperatura de reacción y duración de las reacciones se pueden ajustar según las necesidades que surgen durante el proceso.
- 55 Los compuestos preparados mediante los esquemas I a IV anteriores pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y se separaron en parejas de diastereómeros o diastereómeros individuales mediante cromatografía preparativa de capa fina y/o mediante HPLC, utilizando una columna aquíral o quiral según se requiera.
- 60 Los siguientes compuestos ilustrativos se separaron en parejas de diastereómeros o diastereómeros individuales:  
ácido (2*R*,3*S* + 2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 106),

ácido ( $2R,3S + 2S,3R$ )-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto N° 107),

5 ácido ( $2R,3R + 2S,3S$ )-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto N° 108),

10 ácido ( $2R,3R + 2S,3S$ )-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto N° 109),

15 ácido ( $2R,3R + 2S,3S$ )-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)pentanoico (compuesto N° 113),

20 ácido ( $2R,3S + 2S,3R$ )-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)pentanoico (compuesto N° 114),

25 ácido ( $2R,3R + 2S,3S$ )-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)pentanoico (compuesto N° 115),

30 ácido ( $2R,3R + 2S,3S$ )-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto N° 116),

35 ácido ( $2R,3S + 2S,3R$ )-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto N° 117),

40 ácido ( $2R,3S + 2S,3R$ )-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)pentanoico (compuesto N° 118),

45 ácido ( $2R,3S$ )-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(*4H*)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 133),

50 ácido ( $2S,3R$ )-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(*4H*)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 134),

55 ácido ( $2R,3R$ )-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(*4H*)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 135), y

60 ácido ( $2S,3S$ )-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(*4H*)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 136).

Los ejemplos expuestos demuestran el procedimiento sintético general para la preparación de compuestos representativos. Los ejemplos se disponen para ilustrar aspectos particulares de la descripción.

## PARTE EXPERIMENTAL

### PROCEDIMIENTO GENERAL

#### Síntesis de 3-(2-bromoetil)-1,2,3-benzotriazin-4(*3H*)-ona

50 A una solución del compuesto 1,2,3-benzotriazin-4(*3H*)-ona (500 mg) (disponible comercialmente) en dimetilformamida (13 ml) se añadió carbonato de potasio anhídrico (2,8 g) y se agitó durante 20 minutos. A ésta se añadió dibromoetano (2 g) y se agitó la mezcla de reacción primero a temperatura ambiente durante unos minutos y a continuación a 60°C durante 2 horas. El sólido obtenido de este modo se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (590 mg).

#### Síntesis de 4-(bromometil)bifenilo

60 Se añadieron tetrabromuro de carbono (8,99 g) y trifenilfosfina (7,11 g) a una solución agitada de bifenil-4-il-metanol (5,00 g) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 2 horas a la misma temperatura. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo

obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando dietiléter al 5% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (6,37 g).

**Esquema I, procedimiento:**

Ejemplo 1: Síntesis del ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-pentanoico (compuesto N°1)

**Etapa 1: Síntesis del 5-bifenil-4-il-3-oxopentanoato de *tert*-butilo**

Se añadió una solución de acetatoacetato de *tert*-butilo (7,2 g) en tetrahidrofurano (80 ml) a una solución agitada de hidruro de sodio (1,33 g) en tetrahidrofurano (60 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos seguido de la adición gota a gota de n-butil litio (23 ml, solución 2,5 M en hexano) durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de 4-(bromometil)bifenilo (12,5 g) en tetrahidrofurano (60 ml) durante 10 minutos y la solución resultante se agitó a 0°C durante aproximadamente 2 horas. A la mezcla resultante se añadió ácido clorhídrico (6 M, 15 ml) seguido de la extracción de la mezcla con dietil éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 8%-hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (7,5 g).

**Etapa 2: Síntesis del 5-bifenil-4-il-3-oxo-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoato de *tert*-butilo**

A una solución del compuesto (300 mg) obtenido de la etapa 1 anterior en tetrahidrofurano anhídrico (4 ml) y *tert*-butanol (4 ml) a 0°C se añadió *tert*-butóxido de potasio (104 mg) y se agitó durante 20 minutos. A la mezcla de reacción resultante se añadió 3-(2-bromoetil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (235 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (349 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y finalmente a 80°C durante aproximadamente 5-6 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (240 mg).

**Etapa 3: Síntesis del 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoato de *tert*-butilo**

A una solución del compuesto (240 mg) obtenido de la etapa 2 anterior en metanol (4-5 ml) a -10°C se añadió borohidruro de sodio (44 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a una temperatura desde -10°C a -2°C. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se llevó a una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (100 mg).

**Etapa 4: Síntesis del ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico**

A una solución del compuesto (100 mg) obtenido de la etapa 3 anterior en diclorometano (2 ml) a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (8 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 2-3 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente y los reactivos en exceso se evaporaron bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (eluyente – acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (40 mg).

Masa (m/z): 444,1 ( $M^+ + 1$ ).

Análogamente, se prepararon los siguientes análogos ilustrativos:

ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 47),

ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 49),

ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-4-fenil-4a,8a-dihidroftalazin-2(1H)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 84),

ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)etil]pentanoico (compuesto N° 85),

ácido 5-bifenil-4-il-2-{2-[(3aR,7aS)-1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-isoindol-2-il]etil}-3-hidroxipentanoico

(compuesto Nº 86),

ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 90),

5 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(4,4-dimetil-2,6-dioxopiperidin-1-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 93),

ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 94),

10 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 96)

10 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(5,6-dicloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 102),

15 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 103),

15 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 104),  
y

20 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 121).

## Esquema II, procedimiento:

Ejemplo de referencia 2: Síntesis del ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico

### **Etapa 1: Síntesis del éster *tert*-butílico del ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-oxo-pentanoico**

Se añadió gota a gota acetato de *tert*-butilo (23,8 ml) durante 15 minutos a una suspensión agitada de hidruro de sodio (8,9 mg) en tetrahidrofurano a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió n-butil litio en hexano (111 ml), a continuación se continuó la agitación durante diez minutos adicionales. La solución resultante se trató gota a gota con una solución de bromuro de 4-bromobencilo (14,19 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente y a continuación se desactivó con HCl (6M, 5 ml). La mezcla resultante se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 5% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (37 g).

### **Etapa 2: Síntesis del 2-(2-{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)siloxi}etil}-5-(4-bromofenil)-3-oxopentanoato de 1,1-dimetiletilo**

Se añadió gota a gota una solución del compuesto (9,7 g) obtenido de la etapa 1 anterior en dimetilformamida (25 ml) durante 20 minutos a una suspensión agitada de hidruro de sodio (1,42 g) en dimetilformamida (25 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos. A ésta se añadió gota a gota (2-bromoetoxi)-*t*-butildimetsilsilano (8,50 g) durante 20 minutos a 0°C, a continuación la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante aproximadamente 3-4 horas. Al enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se desactivó con agua. El residuo se dividió entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 8% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (9,5 g).

### **Etapa 3: Síntesis del 2-(2-{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)siloxi}etil}-3-hidroxi-5-(bromofenil)pentanoato de 1,1-dimetiletilo**

Se añadió por partes borohidruro de sodio (0,46 g) a una solución agitada del compuesto (4,2 g) obtenido de la etapa 2 anterior en metanol (50 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se desactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con dietil éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 25% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (3,7 g).

**Etapa 4: Síntesis del 2-(2-{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil}-5-(4-bromofenil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil]oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo**

Se añadió eterato de trifluoruro de boro (5,0 ml) a una solución agitada del compuesto (4,0 g) obtenido de la etapa 3 anterior y 2,2,2-tricloroetanimidoato de 4-metoxibencilo (3,26 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente en cuyo punto se continuó la agitación durante 2 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (3,8 g).

**Etapa 5: Síntesis del 2-(2-hidroxietil)-5-(4-bromofenil)3-({[4-(metiloxi)fenil]metil]oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo**

Se añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,45 ml) durante 15 minutos a una solución agitada del compuesto (200 mg) obtenido de la etapa 4 anterior en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente en cuyo punto se continuó la agitación durante 2 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se separó entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (120 mg).

**Etapa 6: Síntesis del 5-(4-bromofenil)-3-(1-[4-(metiloxi)fenil]metil]oxi)-2-(2-[(metilsulfonilo)oxietil]pentanoato de 1,1-dimetiletilo**

Se añadió cloruro de metansulfonilo (0,63 ml) de una vez a una solución agitada del compuesto (2,99 g) obtenido de la etapa 5 anterior y trietilamina (2,6 ml) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla cruda se separó entre una solución acuosa saturada de ácido cítrico y diclorometano. Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,2 g).

**Etapa 7: Síntesis del 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4-bromofenil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil]oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo**

Se añadió ftalimida de potasio (1,25 g) de una vez a una solución agitada del compuesto (3,5 g) obtenido de la etapa 6 anterior en dimetilformamida (25 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a 80°C durante aproximadamente 2 horas y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se separó entre diclorometano y agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (2,45 g).

**Etapa 8: Síntesis del 5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-[(4-metoxibencil)oxipentanoato de tert-butilo**

A una solución del compuesto (200 mg) obtenido de la etapa 7 anterior, ácido (4-clorofenil)borónico (90 mg) y carbonato de potasio (133 mg) en dimetilformamida (3 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,5 mg) y se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a aproximadamente 100 °C. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (116 mg).

**Etapa 9: Síntesis del ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico**

A una solución del compuesto (120 mg) obtenido de la etapa 8 anterior en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (eluyente: acetato de etilo al 60% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (68 mg).

**Masa (m/z):** 478,0 ( $M^+ + 1$ ).

Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos ilustrativos:

ácido 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 59),

5 ácido 5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 60),

ácido 3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 64),

10 ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 65),

ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipirimidin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 67),

15 ácido 3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 68),

ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 69),

20 ácido 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 70),

ácido 5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 71),

25 ácido 3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 72),

ácido 5-(4'-cianobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 73),

30 ácido 5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 74),

ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipirimidin-3-il)fenil]-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 75),

35 ácido 5-(4'-etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 76),

ácido 3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 77),

40 ácido 2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipirimidin-3-il)fenil]pentanoico (compuesto Nº 97),

45 ácido 2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 105),

### Esquema III, procedimiento de la ruta a:

50 Ejemplo 3: Síntesis del ácido 2-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]-5-bifenil-4-il-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 11)

#### **Etapa 1: Síntesis del 2-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]-5-bifenil-4-il-3-oxopentanoato de *tert*-butilo**

55 A una solución del compuesto 5-bifenil-4-il-3-oxopentanoato de *tert*-butilo (237 mg,) en tetrahidrofurano (4 ml) y *tert*-butil alcohol (4 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte se añadió *tert*-butóxido de potasio (98 mg) y se agitó durante 20 minutos. A ésta se añadió a 0 °C a continuación yoduro de *n*-tetrabutilamonio (27 mg) y aziridin-1-carboxilato de bencilo (130 mg) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente y a continuación se calentó adicionalmente a 70°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (60 mg).

**Etapa 2: Síntesis del 2-(2-{{(benciloxi)carbonil]amino}etil)-5-bifenil-4-il-3-hidroxipentanoato de *tert*-butilo**

5 A una solución del compuesto (100 mg) obtenido de la etapa 1 anterior en metanol (2 ml) entre -10°C y -2°C se añadió borohidruro de sodio (9 mg) y se agitó la mezcla durante 40 minutos a la misma temperatura. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se desactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando metanol al 5% en diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (80 mg).

10

**Etapa 3: Síntesis del ácido 2-(2-{{(benciloxi)carbonil]amino}etil)-5-bifenil-4-il-3-hidroxipentanoico**

15 A una solución del compuesto (40 mg) obtenido de la etapa 2 anterior en diclorometano anhidro (10 ml) a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y anisol (0,05 ml) y se agitó durante 4 horas. El disolvente y los reactivos en exceso se evaporaron bajo presión reducida y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 60% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (25 mg).

20 Masa (m/z): 448,1 ( $M^+ + 1$ ).

**Esquema III, procedimiento de la ruta b:****Ejemplo 4: Síntesis del ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-H(4-fluorofenil)sulfonil]amino}etil)-3-hidroxipentanoico (compuesto N° 87)****Etapa 1: Síntesis del benzoato de 4-{{(benciloxi)carbonil]amino}-1-(2-bifenil-4-iletil)-2-(*tert*-butoxicarbonil)butilo**

30 Se añadieron ácido benzoico (48,5 mg), 4-dimetilaminopiridina (24,3 mg) y trietilamina (0,08 ml) a una solución de 2-(2-{{(benciloxi)carbonil]amino}etil)-5-bifenil-4-il-3-hidroxipentanoato de *tert*-butilo (200 mg) en diclorometano (5 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (152 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se llevó a agua destilada y se extrajo con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución diluida de bicarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (180 mg).

35

**Etapa 2: Síntesis del benzoato de 4-amino-1-(2-bifenil-4-iletil)-2-(*tert*-butoxicarbonil)butilo**

40 Se añadió paladio al 10% sobre carbón (100 mg) a la solución del compuesto (170 mg) obtenido de la etapa 1 anterior en acetato de etilo (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (40 psi) durante 4 horas seguido de filtración a través de celite. A continuación, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (100 mg).

**Etapa 3: Síntesis del benzoato de 1-(2-bifenil-4-iletil)2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-{{(4-fluorofenil)sulfonil]amino}butilo**

50 Se añadieron sulfonilcloruro de 4-fluorobenceno (62 mg) y trietilamina a 0°C a la solución del compuesto (150 mg) obtenida de la etapa 2 anterior en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua destilada y se extrajo con diclorometano (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico diluido frío y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (100 mg).

55

**Etapa 4: Síntesis del 5-bifenil-4-il-2-(2-{{(4-fluorofenil)sulfonil]amino}etil)-3-hidroxipentanoato de *tert*-butilo**

60 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (18 mg en 1 ml de agua) a una solución del compuesto (100 mg) obtenido de la etapa 3 anterior en tetrahidrofurano:metanol:agua 3:1:1,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido de este modo se diluyó con agua, se acidificó con una solución diluida de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (94 mg).

**Etapa 5: Síntesis del ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-{{(4-fluorofenil)sulfonil}amino}etil)-3-hidroxipentanoico**

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la solución del compuesto (100 mg) obtenido de la etapa 4 anterior en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción. Al residuo se hizo pasar gas nitrógeno y se secó en vacío elevado y se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina utilizando metanol al 12% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (30 mg).

Masa (m/z): 494,1 ( $M^+ + 23$ )

**Ejemplo 5: Síntesis del ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-{{(3-fluorofenil)acetil}amino}etil)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 88)****Etapa 1: Síntesis del benzoato de 1-(2-bifenil-4-iletil)-2-(tert-butoxicarbonil)-4-[(4-fluorobenzoil)amino]butilo**

Se añadieron ácido 4-fluorobenzoico (45 mg), N-metilmorfolina (0,05 ml), hidroxibenzotriazol (51,5 mg) a la solución de benzoato de 4-amino-1-(2-bifenil-4-iletil)-2-(tert-butoxicarbonil)butilo (150 mg) obtenido del ejemplo 3, etapa 2 en dimetilformamida anhidra (2 ml) a 0°C, se añadió 1- etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (92 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se llevó a agua destilada y se extrajo con acetato de etilo.

La capa orgánica se lavó con agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de sodio anhidro seguido de evaporación bajo presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (120 mg).

**Etapa 2: Síntesis de 5-bifenil-4-il-2-{2-[(4-fluorobenzoil)amino]etil}-3-hidroxipentanoato de tert-butilo**

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (22 mg) a una solución del compuesto (120 mg) obtenido de la etapa 1 anterior en tetrahidrofurano:metanol:agua (3:1:1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido de este modo se llevó a agua destilada, se acidificó con una solución diluida de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (100 mg).

**Etapa 3: Síntesis del ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-[(4-fluorobenzoil)amino]etil)-3-hidroxipentanoico**

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución del compuesto obtenido de la etapa 2 anterior (100 mg) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción. Al residuo se hizo pasar gas nitrógeno y se secó en vacío elevado y se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina utilizando metanol al 12% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (30 mg).

Masa (m/z): 458,1 ( $M^+ + 23$ ).

Análogamente, se prepararon los siguientes análogos ilustrativos,

ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-{2-[(fenilacetil)amino]etil}pentanoico (compuesto Nº 45), y

ácido 5-bifenil-4-il-2-{2-[(4-fluorobenzoil)amino]etil}-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 89).

**Ejemplo 6: Síntesis del ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-{{(4-fluorofenil)amino}carbonil}amino]etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 92)****Etapa 1: Síntesis del benzoato de 1-(2-bifenil-4-iletil)-2-(tert-butoxicarbonil)-4-{{(4-fluorofenil)amino}carbonil}amino]butilo**

Se añadió isocianato de 4-fluorofenilo (29 mg) a la solución de benzoato de 4-amino-1-(2-bifenil-4-iletil)-2-(tert-butoxicarbonil)butilo (100 mg) obtenido del ejemplo 3, etapa 2 en diclorometano seco a 0°C bajo una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se secó en vacío elevado para proporcionar el compuesto del título (130 mg).

**Etapa 2: Síntesis del ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-{{(4-fluorofenil)amino}carbonil}amino]etil]-3-hidroxipentanoico**

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (22 mg en 1 ml) a la solución del compuesto (130 mg) obtenido

de la etapa 1 anterior, en tetrahidrofurano:metanol:agua (3:1:1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido de este modo se colocó en agua destilada, se acidificó con una solución diluida de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua destilada y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (40 mg)

Masa (m/z): 473 (M<sup>+</sup> + 23); 451,1 (M+1)

#### Esquema IV. Procedimiento

Ejemplo 7: Síntesis del ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 91)

**Etapa 1: Síntesis de 5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-oxopentanoato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento representado en el ejemplo 1, etapa 2, utilizando la 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en lugar de la 3-(2-bromoetil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona.

**Etapa 2: Síntesis del 5-bifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoato de *tert*-butilo**

A una solución del compuesto (165 mg) preparado a partir de la etapa 1 anterior, en metanol seco y THF (1:1,8 ml) a -20°C, se añadió borohidruro de sodio (38 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y, a continuación, a 45°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio. Los disolventes se evaporaron en vacío y el residuo se colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título crudo (165 mg).

**Etapa 3: Síntesis del ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico**

A una solución del compuesto (160 mg) obtenido de la etapa 2 anterior en ácido trifluororacético (2 ml) a temperatura ambiente se añadió borohidruro de sodio (36 mg) y se agitó durante 1 h. Los compuestos volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa utilizando metanol al 10%-DCM como fase móvil (100 mg). Masa (m/z): 430,0 (M+1).

Análogamente, se preparó el siguiente análogo ilustrativo,

ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) butil]pentanoico (compuesto Nº 124).

**Ejemplo de referencia 8: Separación de los ácidos (2R,3S) y (2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico y los ácidos (2R,3R) y (2S,3S)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico**

Se cargó el compuesto Nº 4 (30 mg) en cromatografía preparativa de capa fina y se desarrollaron las placas de TLC utilizando acetona al 30% en diclorometano como fase móvil. Las bandas diastereoméricas deseadas se cortaron por separado. El gel de sílice de las bandas individuales que contenían las parejas de compuestos individuales se cargó en una columna corta y la purificación cromatográfica mediante elución con metanol al 5% en DCM produjo los correspondientes compuestos del título. Compuesto Nº 80: 6 mg. Compuesto Nº 81: 16 mg.

Análogamente, se separaron las siguientes parejas de diastereómeros ilustrativos,

ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 106),

ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 107),

ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 108),

ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 109), 2

ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)pentanoico (compuesto N° 113),

5 ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)pentanoico (compuesto N° 114),

ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)pentanoico (compuesto N° 115),

10 ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto N° 116),

15 ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto N° 117),

ácidos (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-*tert*-Butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)pentanoico (compuesto N° 118).

20 El análisis/separación mediante HPLC quiral se llevó a cabo, por ejemplo, utilizando el sistema Waters HPLC LC Module I Plus con un detector UV 486 utilizando una columna Chiralcel OJ-H (250\* 4.6); fase móvil: 60:40 de TFA al 0,1% en hexano:etanol; velocidad de flujo 0,7 mL/min, tiempo de desarrollo 60 minutos.

25 Se separaron los siguientes diastereómeros individuales ilustrativos utilizando condiciones de HPLC quiral,

ácido (2R,3S)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipirimidin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 133),

30 ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipirimidin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 134),

ácido (2R,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipirimidin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 135), y

35 ácido (2S,3S)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipirimidin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto N° 136).

#### Ensayo para las Metaloproteinasas Matriz (MMP)

40 Se prepararon NCE/patrones (solución madre de 10 mM) en DMSO al 100% y se realizaron posteriormente diluciones en DMSO al 50%-TCNB al 50% (Tris 50 mM, CaCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 150 mM, Brij-35 al 0,05%, pH 7,5). Se añadieron a pocillos de placas de 96 pocillos 1 µl del compuesto y 88 µl de TCNB para conseguir la concentración final deseada de NCE (la concentración final de DMSO no debe superar el 0,5%). Se añadió 1 µl de MMP recombinantes activadas a cada pocillo, (20-100 ng/100 µl de mezcla de reacción), a excepción del “pocillo negativo”. (Las enzimas MMP-1, 9 y 14 requieren una activación anterior. Para esto, se incubó la enzima suministrada con APMA, concentración final de 1 mM, durante un periodo de tiempo de 1 hora a 37°C). La incubación se realizó a temperatura ambiente durante 4-5 minutos. La reacción se inició con 10 µl de sustrato 100 pM (ES001: las alícuotas se diluyeron de forma reciente en TCNB; solución madre: 2 mM) 100 pM y se controló el incremento de la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 320 nm seguido de emisión a 405 nm durante 25-30 ciclos. El incremento en la fluorescencia (RFU) se calculó para los pocillos positivos, negativos y con NCE/patrón. Se calculó el porcentaje de inhibición en comparación con los controles y se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> utilizando el software Graph-prism.

55 Las actividades para MMP9 proporcionaron valores de IC<sub>50</sub> desde aproximadamente 10 micromolar hasta aproximadamente 2 nM, o desde aproximadamente 1 micromolar hasta aproximadamente 2 nM, o desde aproximadamente 650 nM hasta aproximadamente 2 nM, o desde aproximadamente 300 nM hasta aproximadamente 2 nM, o desde aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 2 nM, o desde aproximadamente 50 nM hasta aproximadamente 2 nM, o desde aproximadamente 30 nM hasta aproximadamente 2 nM, o desde aproximadamente 20 nM hasta aproximadamente 2 nM, o desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 2 nM, en comparación hasta aproximadamente 1,5 nM para marismas.

60 Las actividades para MMP12 proporcionaron valores de IC<sub>50</sub> desde aproximadamente 10 micromolar hasta aproximadamente 0,4 nM, o desde aproximadamente 1 micromolar hasta aproximadamente 0,4 nM, o desde

## ES 2 381 681 T3

aproximadamente 300 nM hasta aproximadamente 0,4 nM, o desde aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 0,4 nM, o desde aproximadamente 50 nM hasta aproximadamente 0,4 nM, o desde aproximadamente 30 nM hasta aproximadamente 0,4 nM, o desde aproximadamente 20 nM hasta aproximadamente 0,4 nM, o desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 0,4 nM, o desde aproximadamente 7 hasta aproximadamente 0,4 nM, en comparación hasta aproximadamente 0,9 nM para marimasat.

5

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es:

- 5 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 1),  
ácido 2-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil)-5-bifenil-4-il-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 11),  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-{[(fenilacetil)]amino}etil]pentanoico (compuesto Nº 45),  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 47),  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-1'(2H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 49),  
10 ácido 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 59),  
ácido 5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 60),  
ácido 3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 64),  
ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 65),  
15 ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)feno]2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 67),  
ácido 3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 68),  
ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 69),  
20 ácido 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 70),  
ácido 5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 71),  
ácido 3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 72),  
25 ácido 5-(4'-cianobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 73),  
ácido 5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 74),  
ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)feno]2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 75),  
30 ácido 5-(4'-etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 76),  
ácido 3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 77),  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-4-fenil-4a,8a-dihidroftalazin-2(1H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 84),  
35 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 85),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-[(3aR,7aS)-1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-isoindol-2-il]etil)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 86),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-[(4-fluorofenil)sulfonyl]amino)etil)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 87),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-(2-[(3-fluorofenil)acetil]amino)etil)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 88),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-{2-[(4-fluorobenzoil)amino]etil}-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 89),  
40 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 90),  
ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 91),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-[(4-fluorofenil)amino]carbonil]amino)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 92),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(4,4-dimetil-2,6-dioxopiperidin-1-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 93),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 94),  
45 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 96),  
ácido 2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)feno]pentanoico (compuesto Nº 97),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(5,6-dicloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 102),  
ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 103),  
50 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 104),  
ácido 2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 105),  
ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 106),  
55 ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 107),  
ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 108),  
ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 109),  
60 ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)pentanoico (compuesto Nº 113),  
ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-

5 il)pentanoico (compuesto Nº 114),  
 ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)pentanoico (compuesto Nº 115),  
 ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 116),  
 10 ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 117),  
 ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)pentanoico (compuesto Nº 118),  
 15 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 121),  
 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)butil]pentanoico (compuesto Nº 124),  
 ácido (2R,3S)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 133),  
 20 ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 134),  
 ácido (2R,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 135), o  
 ácido (2S,3S)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 136);

20 incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

25 2. Compuesto, según la reivindicación 1 que es:

25 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 1), o  
 ácido 2-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil)-5-bifenil-4-il-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 11);

30 incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, que es:

35 ácido 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 59),  
 ácido 5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 60),  
 ácido 3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 64),  
 ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 65),  
 40 ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 67),  
 ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 69),  
 ácido 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 70),  
 45 ácido 3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 72),  
 ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 75),  
 ácido 5-(4'-etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 76),  
 50 ácido 3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 77),  
 ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 90),  
 ácido 2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]pentanoico (compuesto Nº 97),  
 55 ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(5,6-dicloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 102),  
 ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 107),  
 ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 108),  
 60 ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (compuesto Nº 109),  
 ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)pentanoico (compuesto Nº 115),

ácido (2R,3R + 2S,3S)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 116),  
 ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (compuesto Nº 117),  
 5 ácido (2R,3S + 2S,3R)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)pentanoico (compuesto Nº 118),  
 ácido (2R,3S)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 133),  
 10 ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 134), o  
 ácido (2S,3S)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico (compuesto Nº 136);

15 incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

20 4. Compuesto, según la reivindicación 1, que es el ácido 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico, incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

25 5. Compuesto, según la reivindicación 1, que es el ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 7. Composición farmacéutica, según la reivindicación 6, que comprende además uno o más principios activos adicionales seleccionados entre:

30 a. agentes antiinflamatorios seleccionados entre:

35 (i) agentes antiinflamatorios no esteroidales seleccionados entre piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos, fenamatos, pirazonas, salicilatos, inhibidores de PDE-4/pd38 MAP Quinasa/Catepsina, (ii) leucotrienos, inhibidores de LTC4/LTD4/LTE4/LTB4, inhibidores de 5-lipoxygenasa y antagonistas del receptor de PAF, (iii) inhibidores de Cox-2, (iv) inhibidores de MMP; o  
 (v) inhibidores de interleuquina I;

40 b. agentes antihipertensivos seleccionados entre:

45 (i) inhibidores de ACE seleccionados entre enalapril, lisinopril, valsartán, telmisartán o quinapril; (ii) antagonistas y agonistas de receptores de angiotensina II seleccionados entre losartán, candesartán, irbesartán, valsartán o eprosartán,  
 (iii) β-bloqueadores; o (iv) bloqueadores de los canales de calcio; o

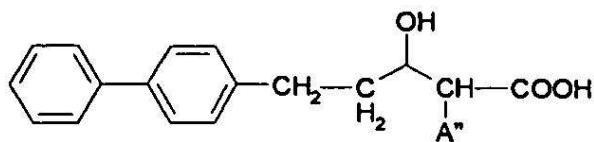
50 c. agentes inmunsupresores seleccionados entre ciclosporina, azatioprina o metotrexato; o corticosteroides antiinflamatorios.

55 8. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para utilizar en medicina.

9. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de un animal o un humano que padece una enfermedad inflamatoria o una patología asociada.

55 10. Compuesto, según la reivindicación 9, en el que la enfermedad inflamatoria o patología asociada es asma, artritis reumatoide, COPD, rinitis, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, aterosclerosis, proliferación neointimal asociada con restenosis e insuficiencia cardiaca isquémica, apoplejía, enfermedad renal o metástasis tumoral.

60 11. Proceso para preparar un compuesto de fórmula VIII



en el que A'' se selecciona entre  $(CH_2)_n-NR_4R_5$ ,  $(CH_2)_n-NHC(=Y)R_4$ ,  $(CH_2)_n-NHC(=Y)NR_5R_x$ ,  $(CH_2)_n-NHC(=O)OR_4$ ,  
5  $(CH_2)_n-NHSO_2R_4$ ,  $(CH_2)_n$ -amidino o  $(CH_2)_n$ -guanidino, n es un número entero de 1 a 5,

Y es oxígeno o azufre;

R<sub>4</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterocicliclalquilo o cicloalquilalquilo;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o R<sub>4</sub>;

10 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman opcionalmente un anillo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N ó S; y

R<sub>x</sub> es R<sub>4</sub> ó SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;  
que comprende:

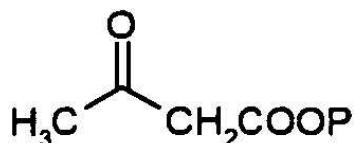
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

15



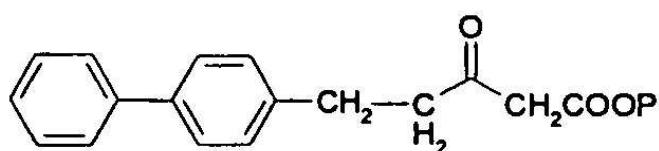
en el que hal es Cl, Br ó I;  
con un compuesto de fórmula III

20



en el que P es alquilo o aralquilo seleccionado entre *tert*-butilo, etilo, metilo o bencilo;  
para formar un compuesto de fórmula IV;

25



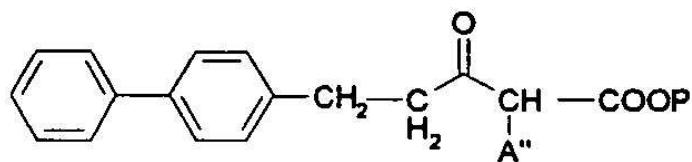
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V

30

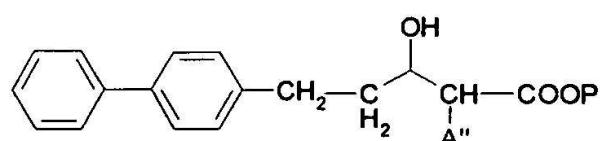
hal-A''

Fórmula V

en el que hal es Cl, Br o I y A'' es tal como se define anteriormente para formar un compuesto de fórmula VI;

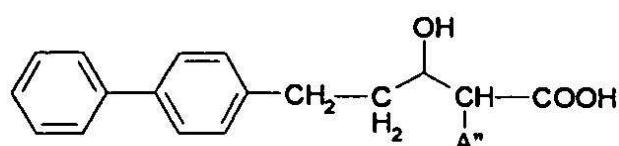


c) reducir un compuesto de fórmula VI para formar un compuesto de fórmula VII; y



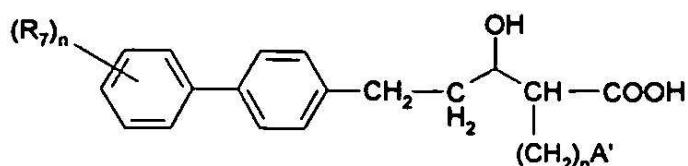
5

d) desproteger un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula VIII



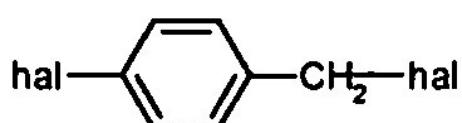
10

12. Proceso para preparar un compuesto de fórmula XXI



15 que comprende:

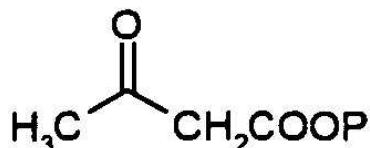
e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX



**Fórmula IX**

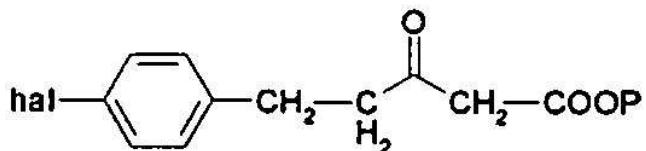
20

con un compuesto de fórmula III



**Fórmula III**

para formar un compuesto de fórmula X;



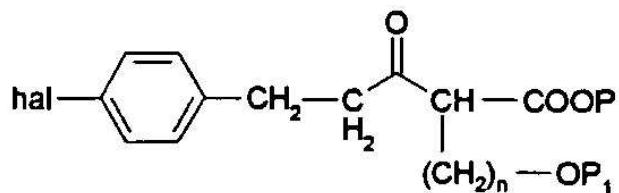
Fórmula X

5

f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula XI

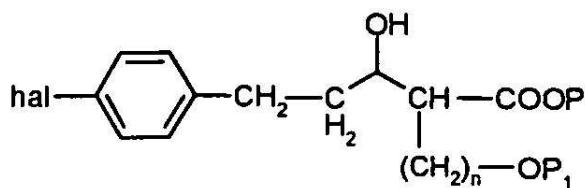


10 para formar un compuesto de fórmula XII;



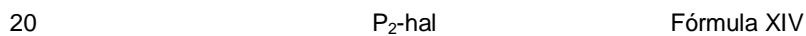
Fórmula XII

15 g) reducir un compuesto de fórmula XII para formar un compuesto de fórmula XIII;

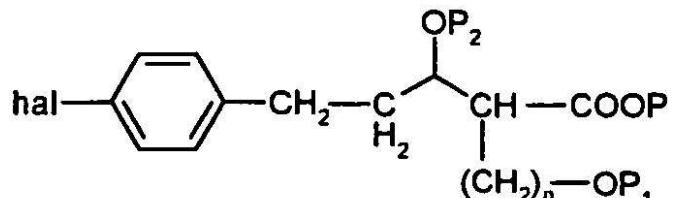


Fórmula XIII

h) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIII con un compuesto de fórmula XIV



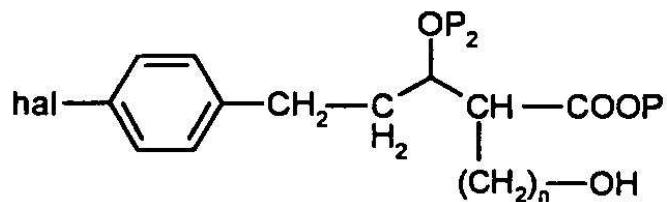
20 para formar un compuesto de fórmula XV;



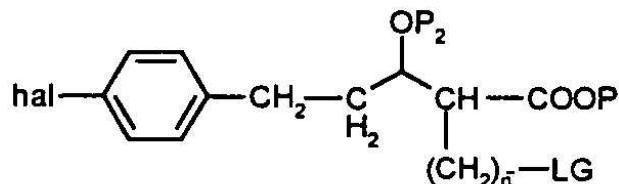
Fórmula XV

25

i) desproteger un compuesto de fórmula XV para formar un compuesto de fórmula XVI;

**Fórmula XVI**

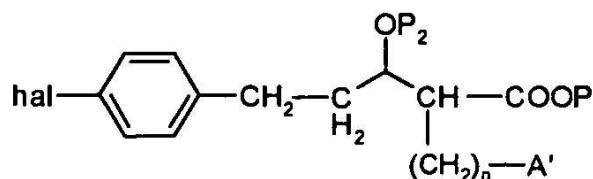
j) convertir un compuesto de fórmula XVI para formar un compuesto de fórmula XVII

**Fórmula XVII**

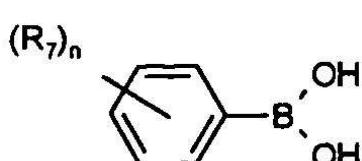
5

mediante la reacción con un compuesto de fórmula L-hal (en el que L es metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y hal es halógeno);

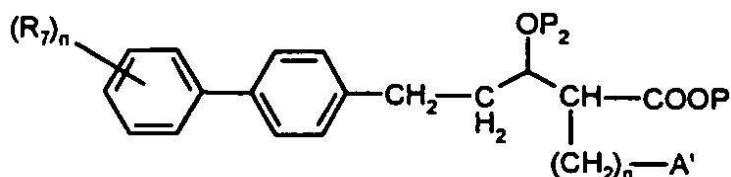
10 k) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVII con un compuesto de fórmula M-A' o A' para formar un compuesto de fórmula XVIII;

**Fórmula XVIII**

15 l) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVIII con un compuesto de fórmula XIX

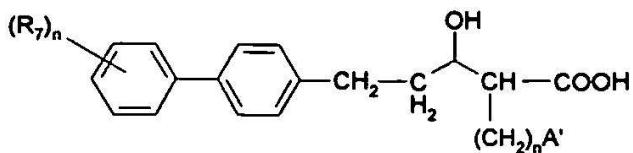
**Fórmula XIX**

para formar un compuesto de fórmula XX; y

**Fórmula XX**

20

m) desproteger un compuesto de fórmula XX para formar un compuesto de fórmula XI



en el que:

P es alquilo o aralquilo seleccionado entre *tert*-butilo, etilo o metilo o bencilo;

5 P<sub>1</sub> es grupo protector sililo seleccionado entre *tert*-butildimetsilano, *tert*-butildifensilsilano o triisopropilsilano;

P<sub>2</sub> es aralquilo o heterociclico seleccionado entre bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4,6-trimetoxibencilo o tetrahidropiranilo; hal o halógeno es Cl, Br ó I;

LG es un grupo saliente, tal como mesilo, tosilo o triflilo o un halógeno;

10 A' es NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NHC(=Y)R<sub>4</sub>, NHC(=Y)NR<sub>5</sub>R<sub>x</sub>, NHC(=O)OR<sub>4</sub>, NSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, amidino o guanidino, y M es un metal seleccionado entre potasio, litio o sodio;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, halógeno (en el que el halógeno unido a R<sub>7</sub> es F, Cl, Br, I), hidroxi, -COOR<sub>4</sub>, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, heterocicloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, acilo, tioacilo, ciano, nitro, amino, -CHO, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=Y)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHC(=Y)R<sub>4</sub>, -NHC(=Y)NR<sub>5</sub>R<sub>x</sub>, -NHC(=O)OR<sub>4</sub>, -NSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, (SO)<sub>m</sub>R<sub>4</sub>, arilo, heterociclico, heteroarilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo que opcionalmente está sustituido adicionalmente;

15 R<sub>4</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo o cicloalquilalquilo;

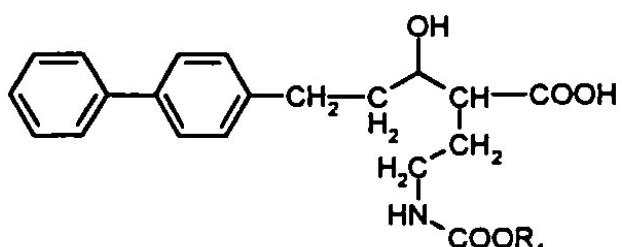
m es un número entero 0-2;

n es un número entero de 1 a 5;

20 R<sub>5</sub> es hidrógeno o R<sub>4</sub>; y

R<sub>x</sub> es R<sub>4</sub> o -SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

13. Proceso para preparar un compuesto de fórmula XXV



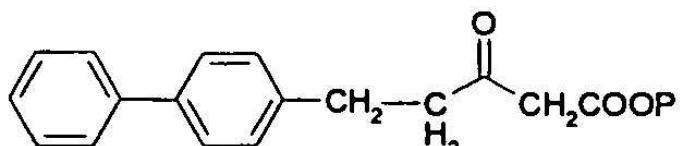
25

en el que R<sub>4</sub> representa alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo o cicloalquilalquilo;

que comprende:

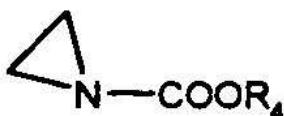
30

n) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV

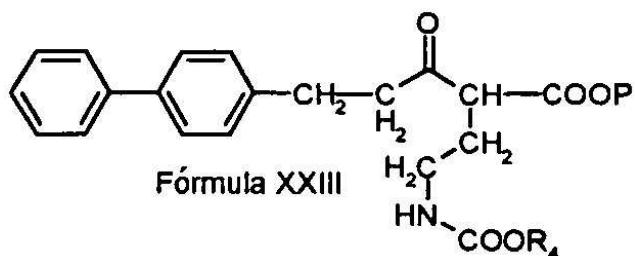


35

en el que P es alquilo o aralquilo seleccionado entre *tert*-butilo, etilo o metilo o bencilo; con un compuesto de fórmula XXII

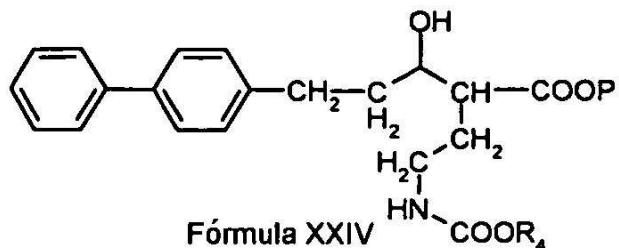
**Fórmula XXII**

para formar un compuesto de fórmula XXIII;



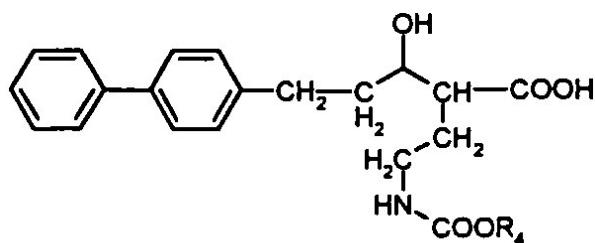
5

o) reducir un compuesto de fórmula XXIII para formar un compuesto de fórmula XXIV; y

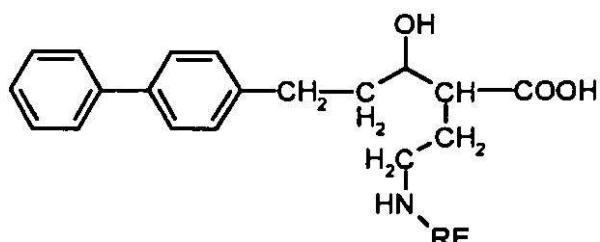


10

p) desproteger un compuesto de fórmula XXIV para formar un compuesto de fórmula XXV

**Fórmula XXV**

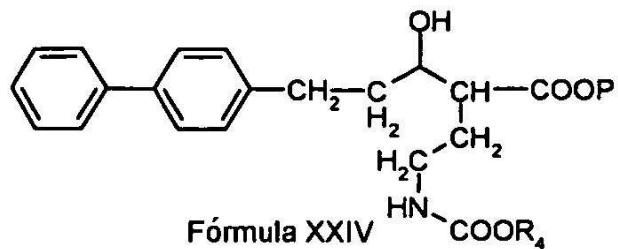
15 14. Proceso para preparar un compuesto de fórmula XXX

**Fórmula XXXI**

en el que RF representa R<sub>4</sub>CO-, R<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- R<sub>4</sub>OCO- o (R<sub>4</sub>)NH-C(=Y)-; que comprende:

20

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXIV



con un compuesto de fórmula XXVI

5                   Rt-COOH

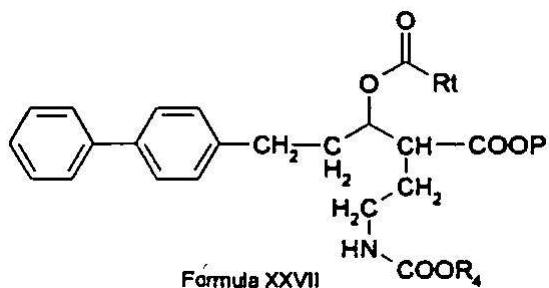
Fórmula XXVI

para formar un compuesto de fórmula XXVII:

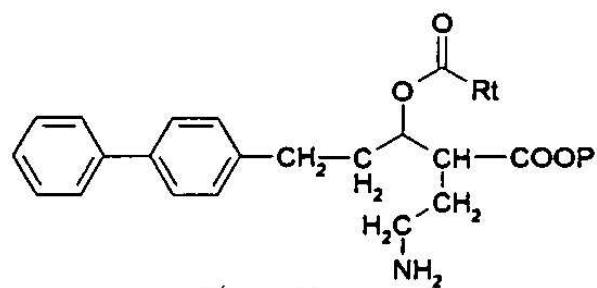
en el que:

10                 P es alquilo o aralquilo seleccionado entre *tert*-butilo, etilo, metilo o bencilo;  
Rt es alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclidialquilo o heteroarilalquilo; y  
R<sub>4</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclidialquilo o cicloalquilalquilo;

15



b) desproteger un compuesto de fórmula XXVII para formar un compuesto de fórmula XXVIII

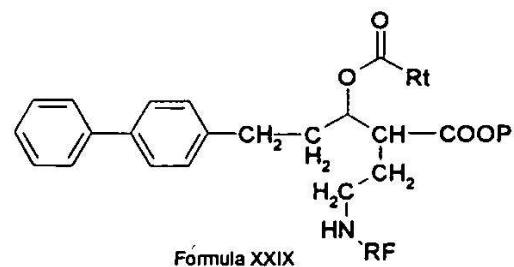


20

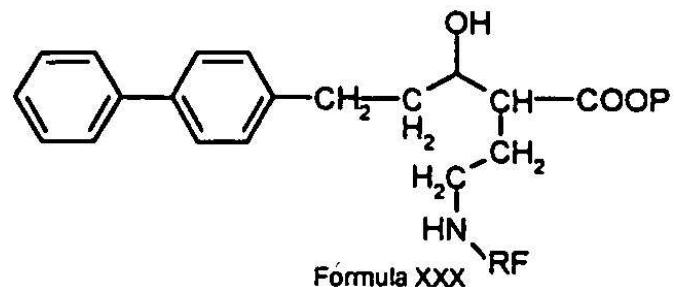
en el que P y Rt son tal como se definen anteriormente;

25

c) derivatizar un compuesto de fórmula XXVIII con un compuesto de fórmula RD, en el que: RD es R<sub>4</sub>COhal, halCOOR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>hal o (R<sub>4</sub>)N=C(=Y), y hal es Cl, Br o I; e Y es oxígeno o azufre; para formar un compuesto de fórmula XXX

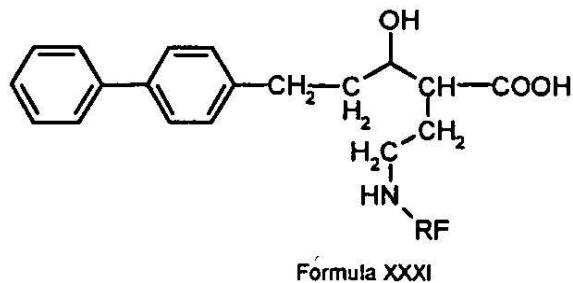


d) desproteger un compuesto de fórmula XXIX para formar un compuesto de fórmula XXX; y



5

e) desproteger un compuesto de fórmula XXX para formar un compuesto de fórmula XXXI:



10

15. Proceso para la separación de un compuesto de fórmula VIII, fórmula XXI, fórmula XXV o fórmula XXX o tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en parejas de diastereómeros o diastereómeros individuales mediante cromatografía preparativa de capa fina o mediante HPLC utilizando una columna aquíral o quiral.

15