

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 284**

51 Int. Cl.:

C07D 209/48	(2006.01)	C07D 409/06	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 409/10	(2006.01)
A61K 31/4035	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)	C07D 413/10	(2006.01)
C07D 253/08	(2006.01)		
C07D 265/26	(2006.01)		
C07D 401/10	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/10	(2006.01)		
C07D 405/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2007 E 07826082 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 2074093**

54 Título: **Proceso para preparar inhibidores de la metaloproteinasas de la matriz y auxiliares quirales para los mismos**

30 Prioridad:

22.08.2006 IN DE18802006

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.03.2013

73 Titular/es:

**RANBAXY LABORATORIES LIMITED (100.0%)
12th Floor, Devika Tower 06, Nehru Place
New Delhi 110019, IN**

72 Inventor/es:

SATTIGERI, VISWAJANANI, J.;
PALLE, VENKATA, P.;
KHERA, MANOJ, KUMAR;
REDDY, RANADHEER;
TIWARI, MANOJ, KUMAR;
SONI, AJAY;
RAUF, ABDUL, REHMAN, ABDUL;
JOSEPH, SONY;
MUSIB, ARPITA;
DASTIDAR, SUNANDA, G. y
SRIVASTAVA, PUNIT, KUMAR

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 397 284 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

Proceso para preparar inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz y auxiliares quirales para los mismos

5 Sector de la invención

La presente invención se refiere a auxiliares quirales y a su utilización.

10 La presente invención se refiere también a la preparación de ciertos ácidos carboxílicos β-hidroxi- y amino-sustituídos que son inhibidores de metaloproteasas de la matriz, particularmente ácidos β-hidroxi-carboxílicos diastereoméricamente puros.

Antecedentes de la invención

15 Las metaloproteinasas (MMP) son una superfamilia de proteinasas (enzimas) de origen natural que se encuentran en la mayoría de los mamíferos. La superfamilia está compuesta, como mínimo, de 26 miembros de enzimas que contienen zinc producidas por muchos tipos de células y que comparten características estructurales y funcionales. Sobre la base de consideraciones estructurales y funcionales, las proteinasas se han clasificadas en diferentes familias y subfamilias (Vartak y otros, (2007), J. Drug Targeting, 15, 1-20; y Hopper, (1994), FEBS, 354, 1-6), tales como colagenasas (MMP-1, -8 y -13), gelatinasas (MMP-2 y -9), metaloelastasas (MMP-12), las MT-MMP (MMP-14, -15, -16, -17, -24 y 25), matrilisinas (MMP-7 y -26), estromelisininas (MMP-3, -10 y -11) y shedasas, tales como las enzimas convertidoras de TNF (TACE y ACE).

25 Se cree que las metaloproteinasas son importantes en los procesos de enfermedades fisiológicas que implican remodelación, tales como el desarrollo embrionario, formación ósea y remodelación uterina durante la menstruación. Una función biológica importante de las MMP es catalizar la descomposición de los tejidos conectivos o de la matriz extracelular, por su capacidad de hidrolizar varios componentes del tejido o de la matriz. Aparte de su papel en la degradación de tejido conectivo, las MMP están implicadas en la activación de (pro) formas de zimógeno de otras MMP, induciendo de ese modo la activación de MMP. También están implicadas en la biosíntesis de TNF-alfa, que está implicado en muchos procesos patológicos.

35 La MMP-12, también conocida como elastasa de macrófagos o metaloelastasa, se expresa en macrófagos activados y se ha demostrado que se secreta de los macrófagos alveolares de los fumadores, así como en células espumosas en lesiones ateroscleróticas. Estudios en ratones knockout de MMP-12 han mostrado el desarrollo de enfisema significativo, lo que apoya su papel en la EPOC. La MMP-9 (gelatinasa B, colagenasa de tipo IV de 92 kDa) es un miembro de la familia de las MMP que es liberada como una proenzima y posteriormente se activa a través de una cascada de proteasas *in vivo*.

40 La concentración de MMP-9 se incrementa en enfermedades tales como asma, fibrosis pulmonar intersticial (IPF), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Debido a su capacidad proteolítica, la MMP-9 ha sido implicada en la remodelación tisular de las vías respiratorias y los pulmones en enfermedades inflamatorias crónicas tales como asma grave y EPOC. La MMP-9 también es probable que sea fisiológicamente importante debido a su capacidad para 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 fácilmente inducidos por citoquinas y factores de crecimiento, y juega un papel en diversos procesos fisiológicos y patológicos.

50 La sobreexpresión o sobreactivación de una MMP, o un desequilibrio entre una MMP y un inhibidor de tejido natural (es decir, endógeno) de una metaloproteínasa de la matriz (TIMP) se ha relacionado con una patogénesis de enfermedades caracterizadas por la degradación del tejido conectivo o la matriz extracelular.

55 La inhibición de la actividad de una o más MMP puede ser beneficiosa en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y alérgicas tales como, inflamación de las articulaciones, inflamación del tracto gastrointestinal, inflamación de la piel, remodelación del colágeno, trastornos de cicatrización de heridas, etc.

60 El diseño y aplicación terapéutica de inhibidores de MMP ha revelado que el requisito de una molécula para ser un inhibidor eficaz de la clase de enzimas MMP es un grupo funcional (por ejemplo, ácido carboxílico, ácido hidroxámico o sulfidrido) capaz de quelar el sitio activo del ion Zn^{2+} (Whittaker y otros, Chem. Rev. (1999), 99; 2735-76).

65 El documento WO 2004/110974 da a conocer compuestos y sus derivados fisiológicamente funcionales descritos como inhibidores de enzimas metaloproteinasas de la matriz. El documento WO 2004/113279 da a conocer supuestos inhibidores de metaloproteinasas de la matriz. El documento WO 2005/026120 da a conocer compuestos que también se describen como inhibidores de metaloproteinasas de la matriz. La patente de EE.UU. Núm. 6.350.885 da a conocer compuestos heteroaromáticos tricíclicos y sus derivados, que se cree que son inhibidores de metaloproteinasas de la matriz. El documento WO 98/09940 da a conocer ácidos bifenil butíricos y sus derivados,

descritos como inhibidores de metaloproteinasas de la matriz. El documento J. Med. Chem., (1968), vol. 11(6), 1139-1144 da a conocer la síntesis y la actividad antiinflamatoria del ácido 4-(p-bifenilil)-3-hidroxitúterico y compuestos relacionados. El documento WO 96/15096 da a conocer ácidos 4-biarilbutírico o 5-biarilpentanoico sustituidos y derivados como supuestos inhibidores de metaloproteinasas de la matriz. El documento WO 2006/090235 da a conocer derivados de ácido 5-fenil-pentanoico, descritos como inhibidores de metaloproteinasas de la matriz para el tratamiento del asma y otras enfermedades.

Se han llevado a cabo investigaciones para la identificación de inhibidores que son selectivos, por ejemplo, para algunos de los subtipos de MMP. Un inhibidor de MMP de selectividad mejorada podría evitar los efectos secundarios potenciales asociados con la inhibición de las MMP que no están involucrados en la patogénesis de la enfermedad a tratar.

Además, la utilización de inhibidores de MMP más selectivos podría requerir la administración de una cantidad menor del inhibidor para el tratamiento de la enfermedad, que sería requerida de otra forma y, después de la administración, dividida in vivo entre las múltiples MMP. Aún más, la administración de una menor cantidad de compuesto podría mejorar 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.

Existen muchos medicamentos como moléculas tridimensionales asimétricas, es decir, quirales y, por lo tanto, tendrán varios estereoisómeros, dependiendo del número de centros quirales presentes. La importancia de la evaluación de nuevas entidades químicas que tienen centros quirales en forma de isómeros individuales es entender su efecto sobre aspectos farmacológicos y toxicológicos. A menudo existen diferencias farmacodinámicas, farmacocinéticas y/o toxicológicas entre enantiómeros/diastereómeros. Incluso si los mediadores fisiológicos naturales son aquirales, en función de su entorno de destino, sus receptores/enzimas pueden mostrar una preferencia solo por un enantiómero ópticamente puro de agonistas, antagonistas o inhibidores. Desde el punto de vista de la farmacocinética, la quiralidad puede tener una influencia en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos. Los isómeros individuales puros también pueden ofrecer ventajas en términos de estos parámetros farmacocinéticos, permitiendo así una mejor capacidad de desarrollo de dichas moléculas como fármacos candidatos. También se conoce que la quiralidad tiene un efecto significativo sobre las propiedades fisicoquímicas y la cristalinidad de una molécula quiral, que a su vez tienen profundos efectos sobre la farmacocinética y la capacidad de revelado de la molécula. Además de los mencionados anteriormente, los principios regulatorios guían el desarrollo preferentemente de isómeros individuales como fármacos candidatos con el fin de evitar cualquier problema farmacológico, farmacocinético y toxicológicas, que pueden surgir debido a las interacciones de un isómero no deseado con dianas moleculares no deseadas.

En este contexto, las estrategias de síntesis para preparar isómeros individuales puros ofrecen ventajas sobre las técnicas analíticas de separación del isómero, no sólo en términos de coste y eficiencia, sino que se puede preparar mayor cantidad de compuesto para ensayos farmacéuticos elaborados. De esta manera, los compuestos de la presente invención, que son isómeros quirales individuales, tienen potencia mejorada, propiedades farmacocinética mejoradas y/o propiedades fisicoquímicas mejoradas, en comparación con los compuestos racémicos.

La presente invención está dirigida a superar los problemas encontrados en la técnica.

Características de la invención

Según un aspecto, la presente invención se refiere a un auxiliar quiral (4S)-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona y a su utilización.

La presente invención también se refiere a la preparación de ácidos carboxílicos β -hidroxi y amino sustituidos, que actúan como inhibidores de metaloproteasas de la matriz, particularmente ácidos β -hidroxi carboxílicos diastereoméricamente puros y composiciones farmacéuticas que contienen los mismos. Los compuestos preparados son inhibidores de metaloproteinasas de la matriz útiles como agentes terapéuticos o profilácticos eficaces en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y alérgicas, y otras enfermedades inflamatorias caracterizadas por la sobre-expresión y la sobre-activación de una metaloproteína de la matriz que utiliza los compuestos.

Los compuestos preparados según la presente invención actúan como inhibidores duales de MMP-9/12, que tienen perfiles de actividad deseables y propiedades beneficiosas de potencia, selectividad y/o farmacocinéticas.

La presente invención se refiere a la preparación de nuevas entidades químicas que tienen centros quirales en forma de isómeros individuales. Se dan a conocer estrategias de síntesis para preparar isómeros individuales puros, que ofrecen ventajas sobre las técnicas analíticas de separación del isómero, no sólo en términos de coste y eficacia, sino también que se puede preparar una mayor cantidad de compuesto para ensayos farmacéuticos complejos.

Otros aspectos se expondrán en la descripción que sigue y, en parte, serán evidentes a partir de la descripción o

pueden conseguirse por la práctica de la invención.

Descripción detallada de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un auxiliar quiral (4S)-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona, que puede ser de utilidad versátil para la síntesis asimétrica. Los auxiliares quirales se utilizan en una amplia variedad de transformaciones sintéticas que incluyen, sin constituir limitación, condensación de aldol asimétrica, alquilación estereoselectiva, reacción de Diels-Alder estereoselectiva, reacciones de Michael estereoselectivas, diferenciación estereoselectiva de grupos enantiotópicos en moléculas que tienen centros proquirales.

10

DEFINICIONES

Las siguientes definiciones se aplican a los términos que se utilizan en el presente documento.

- 15 El término "alquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada monoradical, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente interrumpidos por un átomo o átomos o grupo o grupos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, un grupo fenileno, sulfínico, sulfónico o $-NR_{\alpha}$, en el que R_{α} puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, acilo, aralquilo, $-C(=O)OR_{\lambda}$, SO_mR_{ψ} o $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$. Este término se puede ejemplificar mediante 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 alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterocicli)alquilo, cicloalcoxi, $-CH=N-O(C_{1-6}alquilo)$, $-CH=N-NH(C_{1-6}alquilo)$, $-CH=N-NH(C_{1-6}alquilo)-C_{1-6}alquilo$, ariltio, tiol, alquiltio, ariloxi, nitro, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, $-NHC(=O)R_{\lambda}$, $-NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-C(=O)heteroarilo$, $C(=O)heterociclilo$, $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ (en los que R_{λ} y R_{π} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterocicli)alquilo, heteroarilalquilo o carboxi), nitro o $-SO_mR_{\psi}$ (en el que m es un número entero de 0-2 y R_{ψ} es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicli)alquilo). A menos que estén restringidos por la definición, los sustituyentes alquilo pueden estar además sustituidos por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, $-NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-OC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , ciano, y $-SO_mR_{\psi}$; o un grupo alquilo también puede estar interrumpido por 1-5 átomos de grupos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre o $-NR_{\alpha}$ (en los que R_{α} , R_{λ} , R_{π} , m y R_{ψ} son los mismos tal como se definieron anteriormente). A menos que estén restringido por la definición, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos además por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, $-NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , ciano, y $-SO_mR_{\psi}$ (en los que R_{λ} , R_{π} , m y R_{ψ} son los mismos tal como se definieron anteriormente); o un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, que tiene ambos sustituyentes tal como se definieron anteriormente y también está interrumpido por 1-5 átomos o grupos, tal como se definieron anteriormente.

40

- El término "alqueno", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un monoradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono con geometría cis, trans o geminal. Los grupos alqueno pueden estar opcionalmente interrumpidos por un átomo o átomos o grupo o grupos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, fenileno, sulfínico, sulfónico, y $-NR_{\alpha}$ (en el que R_{α} es el mismo que se definió anteriormente). En el caso de que el alqueno está unido a un heteroátomo, el doble enlace no puede ser alfa al heteroátomo. Los grupos alqueno pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, $-NHC(=O)R_{\lambda}$, $-NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, ceto, carboxialquilo, tiocarbonilo, carboxi, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi, heterociclilo, heteroarilo, heterocicli)alquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, alcoxiamino, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro o $-SO_mR_{\psi}$ (en los que R_{λ} , R_{π} , m y R_{ψ} son los mismos tal como se definieron anteriormente). A menos que estén restringido por la definición, los sustituyentes alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , ciano, $-NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ y $-SO_mR_{\psi}$ (en los que R_{λ} , R_{π} , m y R_{ψ} son los mismos tal como se definieron anteriormente). Los grupos, tales como etenilo o vinilo ($CH=CH_2$), 1-propileno o alilo ($-CH_2CH=CH_2$), iso-propileno ($-C(CH_3)=CH_2$), biciclo [2.2.1] hepteno, y similares, son ejemplos de este término.

50

- 60 El término "alquino", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un monoradical de un hidrocarburo insaturado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono. Los grupos alquino pueden estar opcionalmente interrumpidos por un átomo o átomos o grupo o grupos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, fenileno, sulfínico, sulfónico, y $-NR_{\alpha}$ (en el que R_{α} es el mismo que se definió anteriormente). En el caso de que los grupos alquino están unidos a un heteroátomo, el triple enlace no puede ser alfa al heteroátomo. Los grupos alquino pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, oxo, tiocarbonilo,

65

carboxi, carboxialquilo, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_\lambda$, $-\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$ o $-\text{SO}_m\text{R}_\psi$ (en los que R_λ , R_π , m y R_ψ son los mismos tal como se definieron anteriormente). A menos que estén restringido por la definición, los sustituyentes alquino pueden estar

5 opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , $-\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, ciano o $-\text{SO}_m\text{R}_\psi$ (en los que R_λ , R_π , m y R_ψ son los mismos tal como se definieron anteriormente).

10 El término "cicloalquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados, que puede contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos, a menos que estén restringidos por la definición. Dichos grupos cicloalquilo pueden incluir, por ejemplo, estructuras de anillo único, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclooctilo, ciclohexeno, y similares o estructuras de anillos múltiples, incluyendo adamantano y biciclo [2.2.1] heptano o grupos cicloalquilo a los que está fusionado un grupo arilo, por ejemplo, indano, y similares. También pueden ser

15 incluidas estructuras espiro y de anillos condensados. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, $-\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_\lambda$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, nitro, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo o $-\text{SO}_m\text{R}_\psi$ (en los que R_λ , R_π , m y R_ψ son los mismos tal como se definieron anteriormente). A menos que esté restringido por la definición, los sustituyentes cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos

20 además por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , $-\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, ciano, o $-\text{SO}_m\text{R}_\psi$ (en los que R_λ , R_π , m y R_ψ son los mismos tal como se definieron anteriormente). "Cicloalquilalquilo" se refiere al grupo alquil-cicloalquilo unido a través de la parte alquilo, en el que alquilo y cicloalquilo son tal como se han definido anteriormente.

25 El término "aralquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a alquil-arilo unido a través de una parte alquilo (en el que alquilo es tal como se ha definido anteriormente) y la parte alquilo contiene de 1-6 átomos de carbono y arilo es tal como se define a continuación. Ejemplos de grupos aralquilo incluyen bencilo, etilfenilo, propilfenilo, naftilmetilo y similares.

30 El término "arilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sistema aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en el que el sistema de anillo puede ser mono-, bi- o tricíclico y son grupos carbocíclicos aromáticos. Por ejemplo, los grupos arilo incluyen, sin constituir limitación, a fenilo, bifenilo, anillo antrilo o naftilo y similares, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi, acilo, ariloxi, CF_3 , ciano, nitro, COOR_ψ , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_\lambda$, $-\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{SO}_m\text{R}_\psi$, carboxi, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo o amino carbonil amino, mercapto, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo

35 opcionalmente sustituido, tioalquilo, $-\text{CONHR}_\pi$, $-\text{OCOR}_\pi$, $-\text{COR}_\pi$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_\pi$ o $-\text{SO}_2\text{NHR}_\pi$ (en los que R_λ , R_π , m y R_ψ son los mismos tal como se definieron anteriormente). Los grupos arilo pueden estar opcionalmente condensados con un grupo cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo puede contener opcionalmente heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Grupos tales como fenilo, naftilo, antrilo, bifenilo y similares, son ejemplos de este término.

40 El término "ariloxi" se refiere al grupo O-arilo, en el que arilo es tal como se ha definido anteriormente.

45 El término "heteroarilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo o un grupo aromático bicíclico o tricíclico, 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), hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, acilo, carboxi, arilo, alcoxi, aralquilo, alqueno, ciano, nitro, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $\text{CH}=\text{NOH}$, $-(\text{CH}_2)_w\text{C}(=\text{O})\text{R}_\eta$ {en los que w es un número entero de valor 0-4 y R_η es hidrógeno, hidroxilo, OR_λ , $\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{NHO}\text{R}_\omega$ o $-\text{NHOH}$ }, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{SO}_m\text{R}_\psi$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_\lambda$, o $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\lambda$ (en los que m , R_ψ , R_λ , y R_π , son tal como se definieron anteriormente y R_ω es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo). A menos que estén restringidos por la definición, los sustituyentes están unidos

50 a un átomo de anillo, es decir, carbono o heteroátomo en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo 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, benzotiazinilo, benzotiazonilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, quinazonilo, carbazolilo fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, y similares.

55 El término "heterociclilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico no aromático que tiene de 5 a 10 átomos, en el que de 1 a 4 átomos de carbono en el anillo están sustituidos por heteroátomos seleccionados entre O, S o N, y están opcionalmente benzofusionados o heteroarilo fusionados teniendo 5-6 miembros en el anillo y/o están opcionalmente sustituidos, en los que los sustituyentes se

60 seleccionan entre halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, acilo, arilo opcionalmente sustituido, alcoxi, alcarilo, ciano, nitro, oxo, carboxi, heterociclilo opcionalmente sustituido,

heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-O-C(=O)R_\lambda$, $-O-C(=O)R_\lambda$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-SO_m R_\psi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-NR_\lambda R_\pi$, mercapto, haloalquilo, tioalquilo, $COOR_\psi$, $COONHR_\lambda$, COR_λ , $-NHSO_2R_\lambda$, o SO_2NHR_λ (en los que m, R_ψ , R_λ , y R_π , son tal como se definieron anteriormente) o guanidina. El heterociclilo opcionalmente puede incluir anillos que tienen uno o más dobles enlaces. Dichos sistemas de anillo pueden ser mono-, bi- o tricíclicos. El grupo carbonilo o sulfonilo pueden sustituir el átomo o átomos de carbono del heterociclilo. A menos que estén restringidos por la definición, los sustituyentes están unidos al átomo del anillo, es decir, al carbono o heteroátomo en el anillo. También, a menos que esté restringido por la definición, el anillo heterociclilo puede contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen benzotriazinona, isoindoleidona, pirimidindiona, aza-espiro [4,5] decanodiona, benzo-oxazinadiona, imidazolidindiona, ftalazinona, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, benzoxazinilo, benzthiazinyl, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, carboxililo, indolilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, dihidropiridinilo, dihidroisoxazolilo, dihidrobenzofurilo, azabicyclohexilo, tiazolidinilo, dihidroindolilo, piridinilo, isoindol 1,3-diona, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, isoquinolinilo, H-pirrolo[2,3-b]piridina o piperazinilo, y similares.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a través de la parte alquilo, en el que el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de la parte alquilo, en el que el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y heteroarilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido a través de la parte alquilo, en el que el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y heterociclilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término "amino" se refiere a $-NH_2$.

El término "acilo" se refiere a $-C(=O)R_4$, en el que R_4 es tal como se ha definido anteriormente.

El término "tioacilo" se refiere a $-C(=S)R_4$, en el que R_4 es tal como se ha definido anteriormente;

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

El término "grupo saliente" se refiere a grupos que exhiben o potencialmente presentan las propiedades de ser lábiles en las condiciones de síntesis y también de ser separados fácilmente de los productos de la síntesis en condiciones definidas. Ejemplos de grupos salientes incluyen, sin constituir limitación, a halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), radicales triflato, tosilato, mesilato, alcoxi, tioalcoxi, o hidroxilo y similares.

El término "grupos protectores" se refiere a restos que impiden la reacción química en un lugar de una molécula que se pretende que no se vea afectado durante la modificación química de dicha molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos protectores pueden ser utilizados en grupos, tales como hidroxilo, amino, o carboxilo. Ejemplos de grupos protectores se encuentran en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", 2da Ed., John Wiley y Sons, Nueva York, NY, que se incorpora como referencia en el presente documento. Las especies de los grupos protectores de carboxílicos, grupos protectores de amino o grupos protectores de hidroxilo empleadas no son críticas, siempre que la fracción o fracciones sean estables en las condiciones de las reacciones posteriores y se puedan eliminar sin afectar el resto de la molécula.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, se producen en forma de diastereómeros. Estos compuestos también pueden existir como conformadores/rotámeros. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están incluidas en el presente documento. Cada carbono estereogénico puede ser de configuración R o S. Aunque los compuestos específicos ejemplificados en esta solicitud pueden representarse en una configuración estereoquímica particular, están previstos los compuestos que tienen o bien la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o mezclas de los mismos.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", se refiere a las sales de la fracción de ácido carboxílico, que se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto con una base apropiada para obtener las correspondientes sales de adición de la base. Ejemplos de dichas bases son hidróxidos de metal alcalino, 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, también están incluidas las sales de bases orgánicas tales como lisina, arginina, guanidina, etanolamina, colina y similares; bases inorgánicas, por ejemplo, sales de amonio o sales de amonio sustituido. Siempre que sea conveniente, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales de adición de ácido mediante el tratamiento de dichos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidrohaluros tales como hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro; otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc, y alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, etc.

Las formas salinas difieren del compuesto descrito en el presente documento en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad, pero las sales, por lo demás, son equivalentes para los fines de la presente invención.

5 El término "solvatos farmacéuticamente aceptables" se refiere a solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, solvatos con etanol y similares. Dichos solvatos están también comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretende que estén incluidos en el alcance de la presente invención.

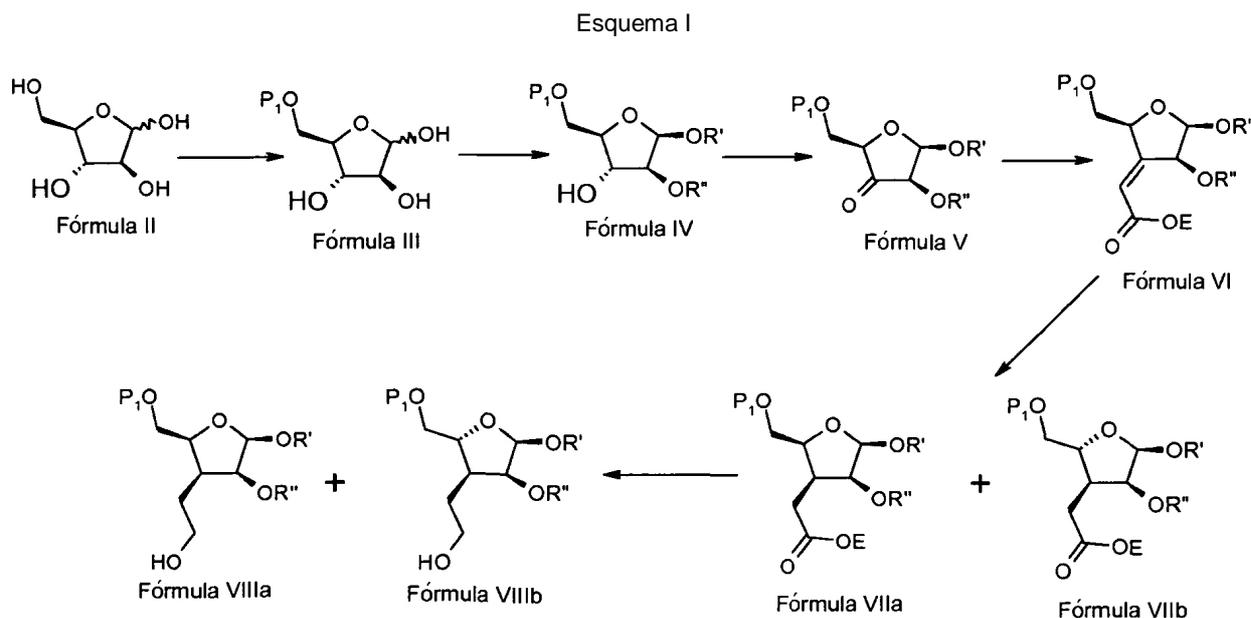
10 El término "polimorfos" se refiere a todas las formas cristalinas, así como a las formas amorfas de los compuestos descritos en el presente documento y, como tales, se incluyen en la presente invención.

15 La frase "portadores farmacéuticamente aceptables" pretende incluir cargas, diluyentes, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo sólido, semi-sólido o líquido, no tóxico, inerte.

20 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que está aprobado por la agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o incluido en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

25 Ejemplos de enfermedades inflamatorias y trastornos autoinmunes en los que los compuestos preparados según la presente invención tienen efectos potencialmente beneficiosos en los métodos de tratamiento pueden incluir, sin constituir limitación, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), fibrosis quística, bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), inflamación pulmonar crónica, rinitis y trastornos inflamatorios del tracto respiratorio superior (URID), lesión pulmonar inducida por ventilador, silicosis, sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, displasia broncopulmonar, artritis, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis infecciosa, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis por rubéola, síndrome de Reiter, artritis gotosa e insuficiencia de articulación protésica, gota, sinovitis aguda, espondilitis y enfermedades inflamatorias no articulares, por ejemplo, síndrome de disco intervertebral herniado/roto/prolapsado, bursitis, tendinitis, síndrome fibromiálgico tenosinovítico y otras enfermedades inflamatorias asociadas con esguince ligamentoso y tensión musculoesquelética regional, trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, diverticulitis, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, síndrome del intestino irritable y gastritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, exocrinopatía autoinmune, encefalomielititis autoinmune, diabetes, angiogénesis tumoral y metástasis, cáncer incluyendo carcinoma de mama, colon, recto, pulmón, riñón, ovario, estómago, útero, páncreas, hígado, oral, laringe y próstata, melanoma, leucemia aguda y crónica, enfermedad periodontal, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, degeneración muscular, hernia inguinal, degeneración de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular, inflamación ocular, enfermedades de resorción ósea, osteoporosis, osteopetrosis, reacción de injerto contra huésped, rechazos de aloinjertos, sepsis, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, tuberculosis, neumonía organizada criptogénica intersticial habitual, meningitis bacteriana, caquexia sistémica, caquexia secundaria a infección o malignidad, 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, asociado con inflamación y/o trauma, enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo, dermatitis, dermatosis, úlceras de la piel, psoriasis, eccema, vasculitis sistémica, demencia vascular, trombosis, aterosclerosis, restenosis, lesión por reperfusión, calcificación de placas, miocarditis, aneurisma, accidente cerebrovascular, hipertensión pulmonar, remodelación ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. Será evidente para los expertos en la materia que en este documento la referencia al tratamiento se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de afecciones establecidas.

50 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar, por ejemplo, mediante técnicas bien conocidas en la síntesis orgánica y familiares para un experto en la materia de la presente invención. Además, los procesos descritos en el presente documento pueden permitir la síntesis de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, éstos no pueden ser los únicos medios mediante los que pueden ser sintetizados los compuestos descritos en la presente invención. Además, las distintas etapas de síntesis descritas en el presente documento se pueden llevar a cabo en secuencias alternativas con el fin de obtener los compuestos deseados.



5 Los compuestos de las fórmulas VIIIa y VIIIb se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas tal como se representa en el Esquema I. De esta manera, un compuesto de fórmula II se puede convertir en un compuesto de fórmula III (en la que P₁ es un grupo protector de sililo, por ejemplo, ter-butildimetil silano, ter-butildifenil silano o triisopropilsilano), que a continuación se puede convertir en un compuesto de fórmula IV (en la que P₁ es tal como se definió anteriormente, R' y R'' forman juntos un grupo protector de acetal, por ejemplo, acetal isopropilideno o ciclohexilideno). El compuesto de fórmula IV se puede oxidar para formar un compuesto de fórmula V. El compuesto de fórmula V se puede convertir, a continuación, en un compuesto de la fórmula VI (en la que E es un grupo alquilo tal como metilo, etilo y similares), que, a continuación, puede hidrogenarse para formar compuestos de las fórmulas VIIa y VIIb. Los compuestos de las fórmulas VIIa y VIIb pueden ser reducidos para formar compuestos de fórmulas VIIIa y VIIIb.

15 La sililación de un compuesto de fórmula II para formar un compuesto de fórmula III se puede llevar a cabo con reactivos de sililación tales como, por ejemplo, ter-butildimetilclorosilano, trifenilclorosilano, t-butildifenilcloro silano en presencia de una base, por ejemplo, imidazol o trietilamina en un disolvente orgánico, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o acetonitrilo.

20 La acetonación de un compuesto de fórmula III para formar un compuesto de fórmula IV puede llevarse a cabo con exceso de acetona como disolvente, en presencia de un catalizador ácido suave, por ejemplo, sulfato de cobre (II) anhidro y ácido canforsulfónico, cloruro de zinc anhidro y una pequeña cantidad de ácido fosfórico, o cloruro férrico anhidro. Alternativamente, se puede utilizar la trans-acetonación con dimetoxipropano en presencia de catalizadores ácidos, tales como ácido p-toluensulfónico, ácido sulfúrico o montmorillonita K.

30 El compuesto de fórmula IV puede oxidarse para formar un compuesto de fórmula V, por ejemplo, mediante oxidación de Swern (dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo) o la oxidación de Corey-Kim (N-clorosuccinimida y sulfuro de dimetilo) en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina en un disolvente, por ejemplo, diclorometano o tolueno. De forma alternativa, el compuesto de fórmula IV se puede oxidar a un compuesto de fórmula V, por ejemplo, en diclorometano o cloroformo con un agente oxidante, tal como el reactivo de Dess-Martin, clorocromato de piridinio (PCC) o dicromato de piridinio (PDC). La oxidación del compuesto de fórmula IV para formar un compuesto de fórmula V también puede llevarse a cabo de forma catalítica utilizando como catalizador, por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina N-óxido (TEMPO) y los derivados 4-sustituidos de los mismos, incluyendo por ejemplo, 4-metoxi-TEMPO, 4-etoxi-TEMPO, 4-acetoxi-TEMPO, 4-acetamino-TEMPO, 4-hidroxi-TEMPO, 4-benzoiloxi-TEMPO, 4-amino-TEMPO, N,N-dimetilamino-TEMPO, o 4-oxo-TEMPO, en presencia de un co-catalizador, por ejemplo, bromuro de potasio o bromuro de sodio, con un oxidante, por ejemplo, hipoclorito de sodio, hipoclorito de potasio, hipoclorito de calcio, hipobromito de sodio o hipobromito de potasio en un disolvente, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno, acetona, éter dietílico, éter metil-terbutílico, pentano, hexano o mezclas de dichos disolventes.

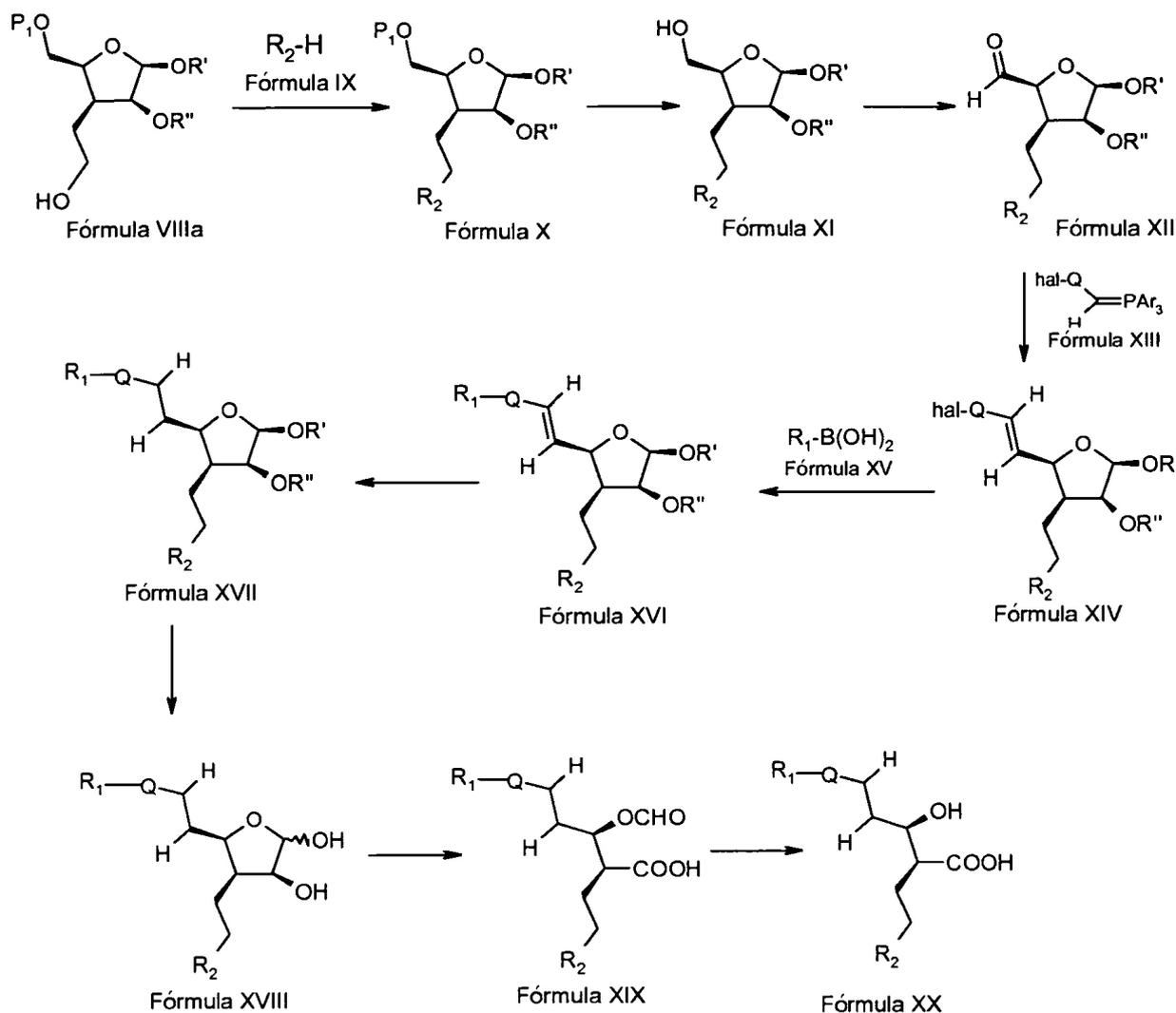
45 El compuesto de fórmula V se puede convertir en un compuesto de fórmula VI, por ejemplo, a través de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, por lo tanto, un compuesto de fórmula V se puede hacer reaccionar con carbaniones fosfonato (preparados *in situ* mediante tratamiento de acetato de trimetilfosfonoacetato o trietilfosfonoacetato con una base, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, ter-butóxido potásico, ter-butóxido sódico, carbonato potásico, trietilamina en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano o

dimetoxietano para obtener un compuesto de fórmula VI. De forma alternativa, se puede llevar a cabo la reacción de Wittig utilizando el reactivo de Wittig preformado, tal como (carboetoximetileno) – trifenilfosforano.

5 La hidrogenación de un compuesto de fórmula VI para obtener compuestos de fórmulas VIIa y VIIb se puede llevar a cabo con paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno, en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezcla o mezclas de los mismos.

10 Los compuestos de fórmulas VIIa y VIIb pueden reducirse para obtener compuestos de fórmula VIIIa y VIIIb en presencia de un agente reductor, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de trietil litio o borohidruro de sodio, en presencia de un aditivo, por ejemplo, cloruro de litio o cloruro de aluminio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico o diglima.

Esquema II



15 Los compuestos de fórmula XX se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas tal como se representa en el Esquema II. De esta manera, un compuesto de fórmula VIIIa (en la que P₁, R' y R'' son tal como se han definido anteriormente), puede reaccionar con un compuesto de fórmula IX (en la que R₂ es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N) para obtener un compuesto de fórmula X. El compuesto de fórmula X puede someterse a a desprotección para obtener un compuesto de fórmula XI, cuya oxidación puede dar un compuesto de fórmula XII. El compuesto de fórmula XII cuando reacciona con un compuesto de fórmula XIII (en la que Q es tal como se ha definido anteriormente, hal es Cl, Br o I y Ar es fenilo) se puede formar un compuesto de fórmula XIV. A continuación, el compuesto de fórmula XIV puede reaccionar con un compuesto de fórmula XV (en la que R₁ es tal como se ha definido anteriormente) para formar un compuesto de fórmula XVI, que a continuación, puede ser hidrogenado para formar un compuesto de fórmula XVII. El compuesto de fórmula XVII puede someterse a desprotección para formar un compuesto de fórmula XVIII, que a continuación puede ser escindido de forma oxidativa para formar un compuesto de fórmula XIX. El compuesto de fórmula XIX se puede desformilar para formar

20

25

un compuesto de fórmula XX.

5 La reacción de un compuesto de fórmula VIIIa con un compuesto de fórmula IX para obtener un compuesto de fórmula X, se puede llevar a cabo utilizando trifenilfosfina o tributilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o 1,1'-azodicarbonildipiperidina en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o tolueno.

10 El compuesto de fórmula X se puede desproteger para formar un compuesto de fórmula XI con agentes de desprotección, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de potasio en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, éter dietílico o dioxano, opcionalmente en presencia de éteres de corona tales como, por ejemplo, 18- corona-6. La oxidación de un compuesto de fórmula XI para obtener un compuesto de fórmula XII se puede llevar a cabo de manera similar a la de la conversión de un compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V.

15 El compuesto de fórmula XII se puede convertir en un compuesto de fórmula XIV haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula XIII (reactivo de Wittig, es decir, un iluro, preparado por reacción de una sal de fosfonio, a su vez preparada a partir de trifenilfosfina y haluro de alquilo, en un disolvente por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido o éter dietílico, con una base fuerte, por ejemplo, n-butil-litio, hidruro de sodio o ter-butóxido de potasio).

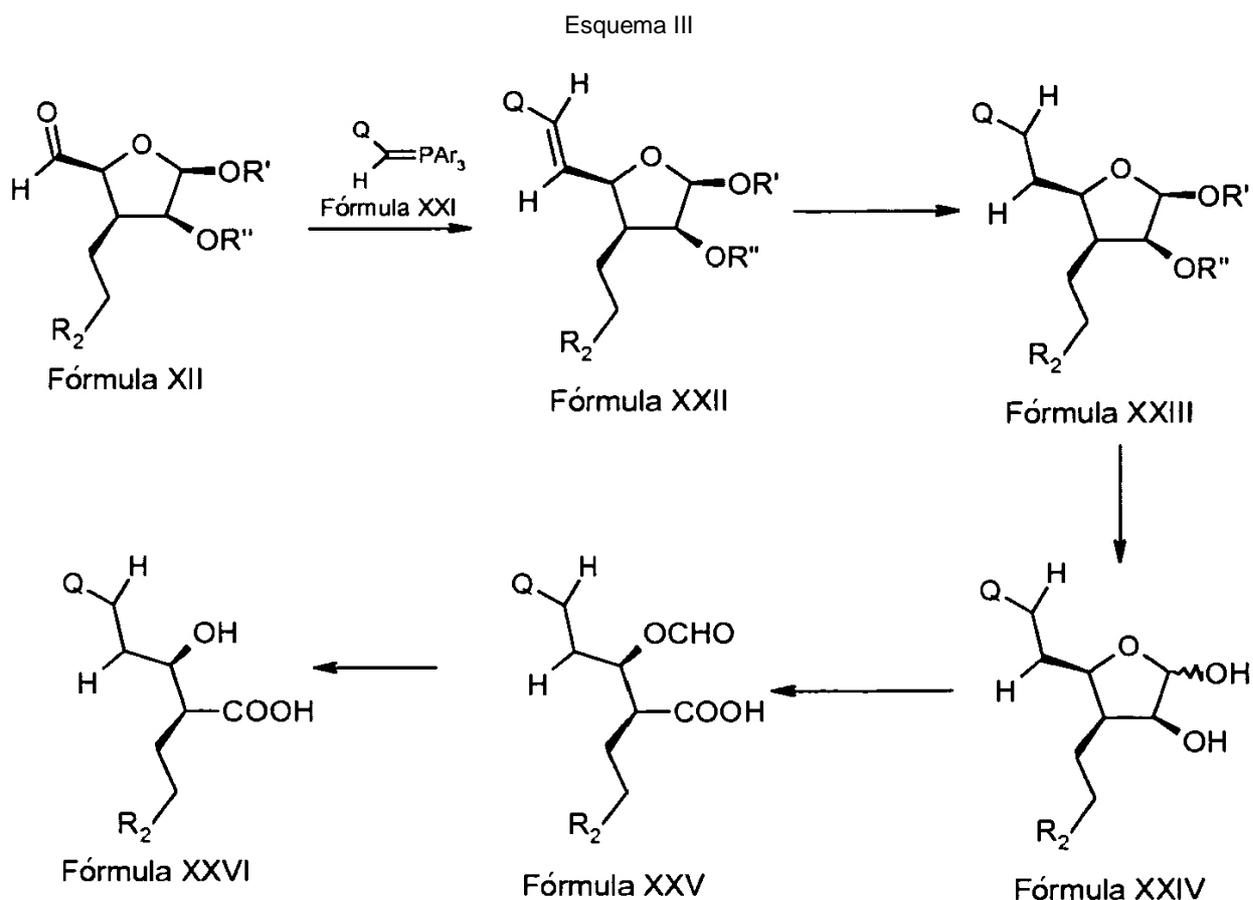
20 La reacción de un compuesto de fórmula XIV con un compuesto de fórmula XV se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0), tetrakis(triciclohexilfosfina) paladio (0), tetrakis (tri-tert-butilfosfina) paladio (0) o acetato de paladio y trifenilfosfina en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o dietil éter.

25 La hidrogenación de un compuesto de fórmula XVI para obtener un compuesto de fórmula XVII se puede llevar a cabo de forma similar a la conversión de un compuesto de fórmula VI en los compuestos de fórmulas VIIa y VIIb.

30 El compuesto de fórmula XVII se puede desproteger para formar un compuesto de fórmula XVIII con ácido perclórico, ácido acético o ácido clorhídrico en disolvente o disolventes, por ejemplo, acetonitrilo, agua, tetrahidrofurano o una mezcla o mezclas de los mismos.

35 La conversión de un compuesto de fórmula XVIII para formar un compuesto de fórmula XIX se puede llevar a cabo por escisión de diol en presencia, por ejemplo, de metaperyodato de sodio, tetraacetato de plomo, clorocromato de piridinio o dióxido de manganeso, en codisolventes, por ejemplo, ter-butanol-agua, metanol-tetrahidrofurano o ter-butanol-tetrahidrofurano, seguido por oxidación, por ejemplo, con permanganato de potasio o con una mezcla de dihidrógenofosfato sódico, clorito de sodio y peróxido de hidrógeno.

40 El compuesto de fórmula XIX se puede desformilar para formar un compuesto de fórmula XX en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio o trietilamina en un disolvente, por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano o una mezcla o mezclas de los mismos.



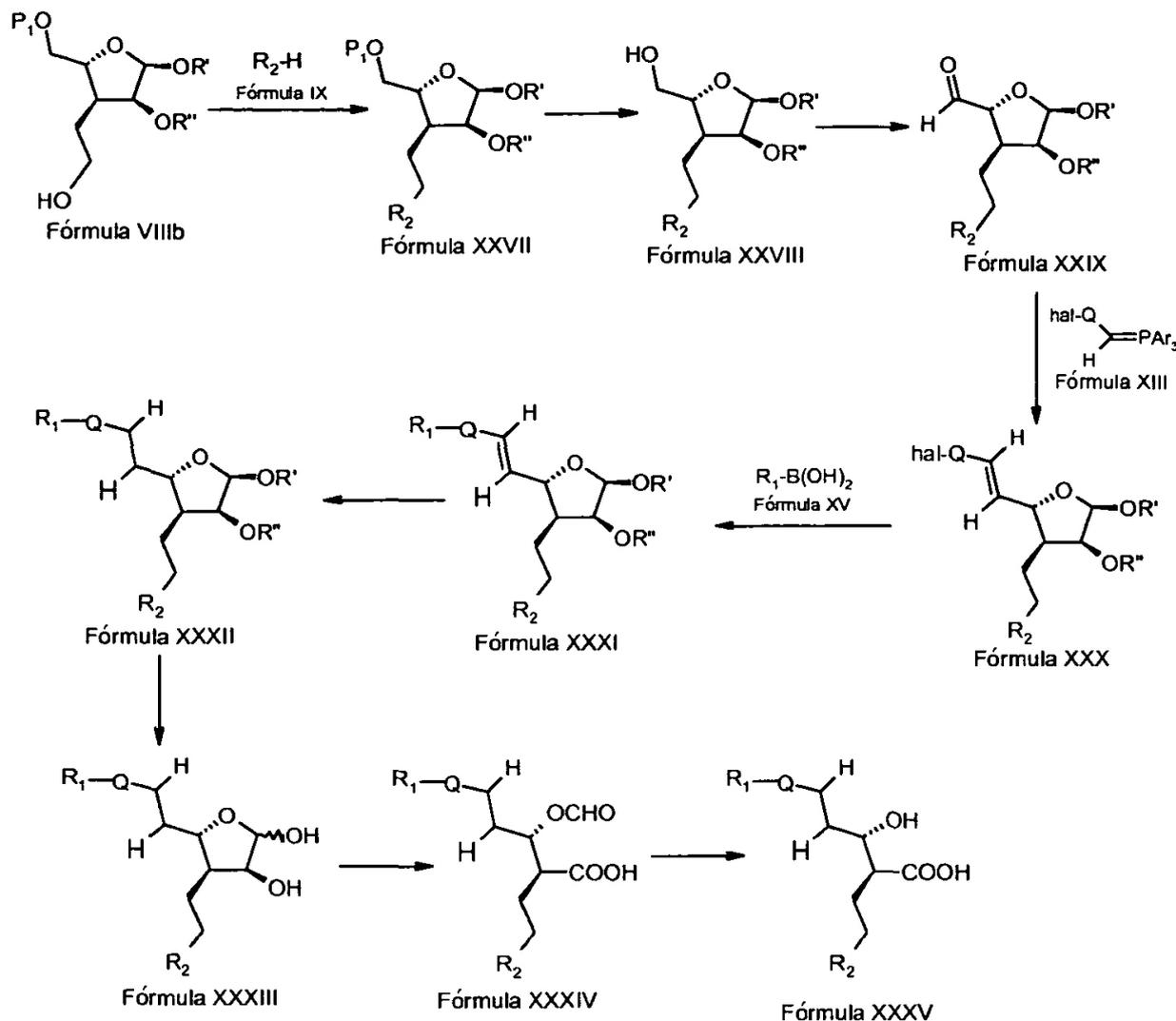
- 5 Los compuestos de fórmula XXVI se pueden preparar siguiendo las rutas de síntesis, por ejemplo, tal como se representa en el Esquema III. De esta manera, un compuesto de fórmula XII puede reaccionar con un compuesto de fórmula XXI (en la que Q es tal como se ha definido anteriormente y Ar es fenilo) para formar un compuesto de fórmula XXII (en la que R₂ es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N), que posteriormente se puede hidrogenar para formar un compuesto de fórmula XXIII. El compuesto de fórmula XXIII se puede desproteger para formar un compuesto de fórmula XXIV, que a continuación puede escindirse oxidativamente para obtener un compuesto de fórmula XXV. El compuesto de fórmula XXV se puede desformilar para formar un compuesto de fórmula XXVI.
- 10

15 La reacción de un compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XXI para formar un compuesto de fórmula XXII se puede llevar a cabo de forma similar a la conversión de un compuesto de fórmula XII a un compuesto de fórmula XIV. La hidrogenación de un compuesto de fórmula XXII para obtener un compuesto de fórmula XXIII se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la fórmula VI a compuestos de fórmulas VIIa y VIIb.

20 La desprotección de un compuesto de fórmula XXIII para obtener un compuesto de fórmula XXIV se puede llevar a cabo de forma similar a la conversión de un compuesto de fórmula XVII a un compuesto de fórmula XVIII. La escisión oxidativa de un compuesto de fórmula XXIV para obtener un compuesto de fórmula XXV se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula XVIII en un compuesto de fórmula XIX.

25 La desformilación de un compuesto de fórmula XXV para obtener un compuesto de fórmula XXVI se puede llevar a cabo de forma similar a la conversión de un compuesto de fórmula XIX para obtener un compuesto de fórmula XX.

Esquema IV



5 Los compuestos de fórmula XXXV se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas tal como se muestra en el Esquema IV. De esta manera, un compuesto de fórmula VIIIb (en la que P₁, R' y R'' son tal como se han definido anteriormente), puede reaccionar con un compuesto de fórmula IX (en la que R₂ es un heterociclo o heteroarilo que contiene N) para obtener un compuesto de fórmula XXVII. El compuesto de fórmula XXVII se puede desproteger para formar un compuesto de fórmula XXVIII, que por oxidación puede dar un compuesto de fórmula XXIX. El compuesto de fórmula XXIX en reacción con un compuesto de fórmula XIII puede formar un compuesto de fórmula XXX que, a continuación, puede reaccionar con un compuesto de fórmula XV (en la que R₁ es tal como se ha definido anteriormente) para formar un compuesto de fórmula XXXI. El compuesto de fórmula XXXI a continuación puede hidrogenarse para formar un compuesto de fórmula XXXII, que a continuación puede experimentar desprotección para formar un compuesto de fórmula XXXIII. El compuesto de fórmula XXXIII puede ser escindido oxidativamente para formar un compuesto de fórmula XXXIV. El compuesto de fórmula XXXIV se puede desformilar para obtener un compuesto de fórmula XXXV.

La reacción de un compuesto de fórmula VIIIb con un compuesto de fórmula IX para obtener un compuesto de fórmula XXVII se puede llevar a cabo de manera similar a la conversión de un compuesto de fórmula VIIIa para obtener un compuesto de fórmula X.

La desprotección de un compuesto de fórmula XXVII para obtener un compuesto de fórmula XXVIII se puede llevar a cabo de manera similar a la desprotección de un compuesto de fórmula X para obtener un compuesto de fórmula XI.

La oxidación de un compuesto de fórmula XXVIII para obtener un compuesto de fórmula XXIX se puede llevar a cabo de manera similar a la conversión de un compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V.

La reacción de un compuesto de fórmula XXIX con un compuesto de la fórmula XIII para obtener un compuesto de

fórmula XXX, se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula XII para obtener un compuesto de fórmula XIV.

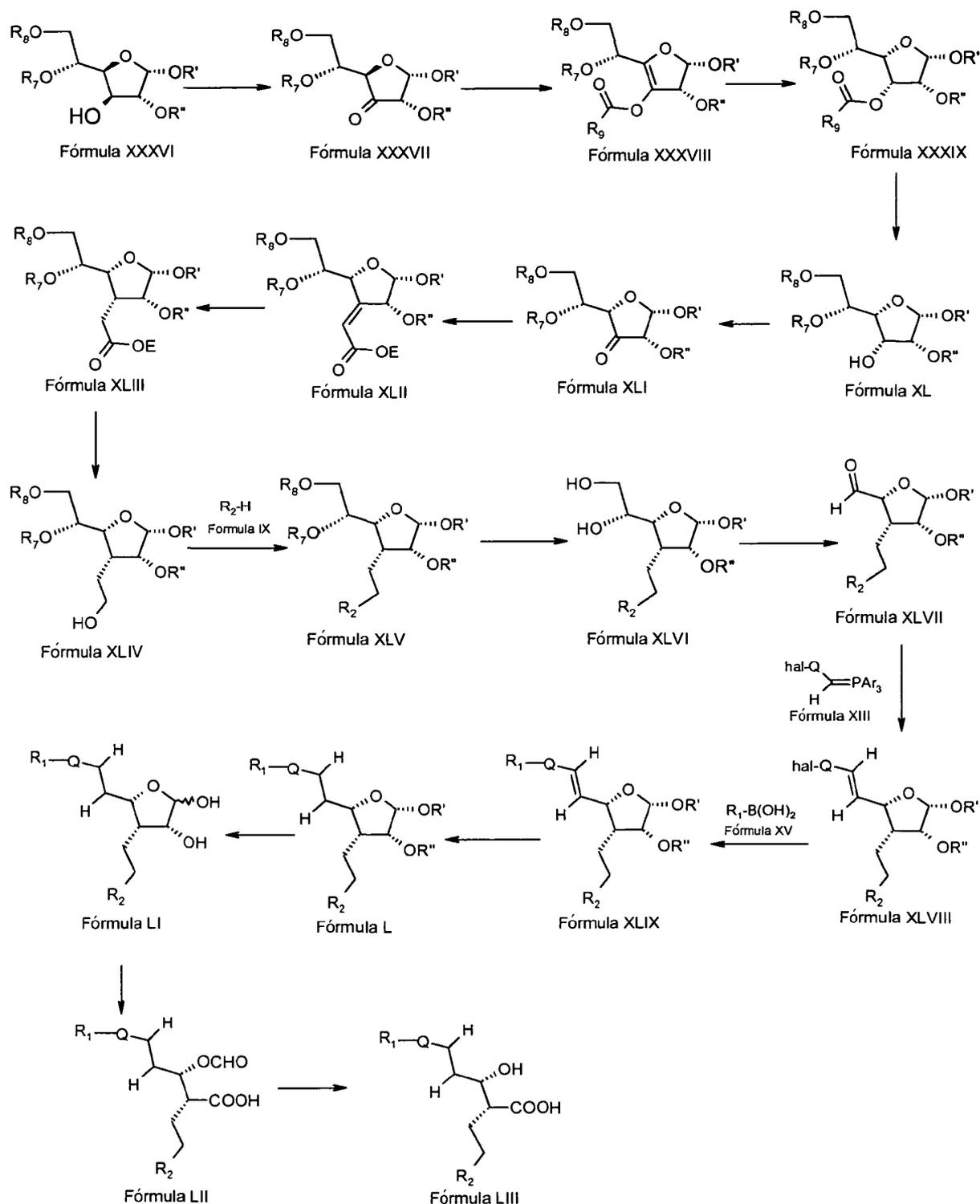
5 El acoplamiento de un compuesto de fórmula XXX con un compuesto de fórmula XV para obtener un compuesto de fórmula XXXI se puede llevar a cabo de forma similar a las de la conversión de un compuesto de fórmula XIV para obtener un compuesto de fórmula XVI.

10 La hidrogenación de un compuesto de fórmula XXXI para obtener un compuesto de fórmula XXXII se puede llevar a cabo de forma similar a la conversión de un compuesto de fórmula VI para obtener el compuesto de las fórmulas VIIa y VIIb. El compuesto de fórmula XXXII se puede desproteger para formar un compuesto de fórmula XXXIII en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula XVII para obtener un compuesto de fórmula XVIII.

15 La escisión oxidativa de un compuesto de fórmula XXXIII para obtener un compuesto de fórmula XXXIV se puede llevar a cabo de manera similar a la conversión de un compuesto de fórmula XVIII para obtener un compuesto de fórmula XIX.

20 La desformilación de un compuesto de fórmula XXXIV para obtener un compuesto de fórmula XXXV se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula XIX para obtener un compuesto de fórmula XX.

Esquema V



- 5 Los compuestos de fórmula LIII se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas tal como se representa en el Esquema V. De esta manera, un compuesto de fórmula XXXVI (en la que R₇ y R₈ forman juntos un grupo protector de acetal, por ejemplo, isopropilideno acetal, R' y R'' son tal como se describieron anteriormente) se puede oxidar para obtener un compuesto de fórmula XXXVII, que, a continuación, se puede convertir para formar un compuesto de fórmula XXXVIII (en la que R₉ es alquilo o arilo). El compuesto de fórmula XXXVIII se puede hidrogenar para obtener un compuesto de fórmula XXXIX, que, a continuación, se puede hidrolizar para obtener un compuesto de fórmula XL. El compuesto de fórmula XL se puede oxidar para obtener un compuesto de fórmula XLI, que a continuación puede convertirse para obtener un compuesto de fórmula XLII. El compuesto de fórmula XLII se
- 10

puede hidrogenar para obtener un compuesto de fórmula XLIII, que, a continuación, se puede reducir para obtener un compuesto de fórmula XLIV. El compuesto de fórmula XLIV se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IX (en la que R₂ es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N) para obtener un compuesto de fórmula XLV, que, a continuación, se puede desproteger para obtener un compuesto de fórmula XLVI. El compuesto de fórmula XLVI se puede oxidar para obtener un compuesto de fórmula XLVII, que, a continuación, puede reaccionar con un compuesto de fórmula XIII para obtener un compuesto de fórmula XLVIII. El compuesto de fórmula XLVIII se puede hacer reaccionar, a continuación, con un compuesto de fórmula XV (en la que R₁ es tal como se ha definido anteriormente) para obtener un compuesto de fórmula XLIX, que, a continuación, se puede hidrogenar para obtener un compuesto de fórmula L. El compuesto de fórmula L se desprotege para obtener un compuesto de fórmula LI, que, a continuación, puede ser oxidativamente escindido para obtener un compuesto de fórmula LII. A continuación, el compuesto de fórmula LII es desformilado para obtener un compuesto de fórmula LIII.

La oxidación de un compuesto de fórmula XXXVI para obtener un compuesto de fórmula XXXVII se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la oxidación de un compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V. El compuesto de fórmula XXXVII se puede convertir en un compuesto de fórmula XXXVIII, por ejemplo, en presencia de anhídrido acético o anhídrido benzoico en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina, trietilamina o morfolina.

El compuesto de fórmula XXXVIII puede ser hidrogenado para obtener un compuesto de fórmula XXXIX de manera similar a la hidrogenación de un compuesto de fórmula VI para obtener los compuestos de fórmulas VIIa y VIIb. La hidrólisis de un compuesto de fórmula XXXIX para obtener un compuesto de fórmula XI se puede llevar a cabo con una base, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, metóxido de potasio o carbonato de sodio en presencia de un disolvente, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol. El compuesto de fórmula XL se puede oxidar para obtener un compuesto de fórmula XLI de manera similar a la conversión de un compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V.

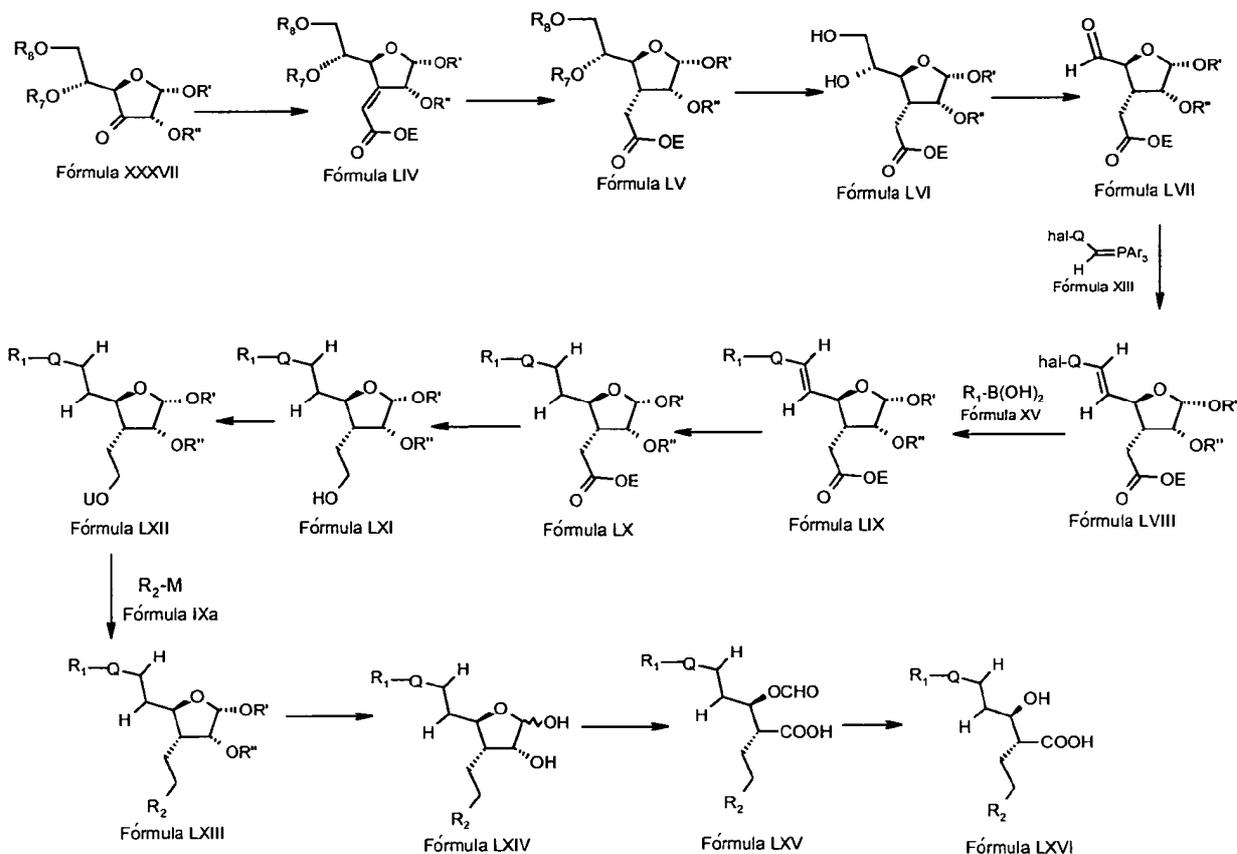
La conversión de un compuesto de fórmula XLI para obtener un compuesto de fórmula XLII se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula V para obtener un compuesto de fórmula VI. El compuesto de fórmula XLII puede ser hidrogenado para obtener un compuesto de fórmula XLIII de manera similar a la conversión del compuesto de fórmula VI para obtener los compuestos de fórmulas VIIa y VIIb. La reducción de un compuesto de fórmula XLIII para obtener un compuesto de fórmula XLIV se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la reducción de los compuestos de fórmulas VIIa y VIIb para obtener compuestos de fórmulas VIIIa y VIIIb. La reacción de un compuesto de fórmula XLIV con un compuesto de fórmula IX para obtener el compuesto de fórmula XLV se puede llevar a cabo de manera similar a la conversión de un compuesto de fórmula VIIIa para obtener un compuesto de fórmula X.

La desprotección selectiva de acetónido de un compuesto de fórmula XLV para obtener un compuesto de fórmula XLVI se puede llevar a cabo con ácido perclórico en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano o dietil éter o ácido trifluoroacético en diclorometano. La oxidación de un compuesto de fórmula XLVI, para obtener un compuesto de fórmula XLVII se puede llevar a cabo, por ejemplo, con metaperiodato de sodio, tetraacetato de plomo, clorocromato de piridinio o dióxido de manganeso en un disolvente, por ejemplo, acetona, metanol, etanol o ter-butanol.

La reacción de un compuesto de fórmula XLVII con un compuesto de fórmula XIII, para obtener un compuesto de fórmula XLVIII se puede llevar a cabo de manera similar a la conversión del compuesto de fórmula XII para obtener un compuesto de fórmula XIV. El acoplamiento de un compuesto de fórmula XLVIII con un compuesto de fórmula XV para obtener un compuesto de fórmula XLIX se puede llevar a cabo de forma similar a la conversión de un compuesto de fórmula XIV para obtener un compuesto de fórmula XVI. El compuesto de fórmula XLIX puede ser hidrogenado para formar un compuesto de fórmula L en condiciones similares a las de la conversión del compuesto de fórmula VI para obtener el compuesto de las fórmulas VIIa y VIIb. La desprotección de un compuesto de fórmula L para obtener un compuesto de fórmula LI se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula XVII para obtener un compuesto de fórmula XVIII.

La escisión oxidativa de un compuesto de fórmula LI para obtener un compuesto de fórmula LII se puede llevar a cabo de manera similar a la conversión de un compuesto de fórmula XVIII para obtener un compuesto de fórmula XIX. El compuesto de fórmula LII se puede desformilar para obtener un compuesto de fórmula LIII en condiciones similares a las de la conversión del compuesto de fórmula XIX para obtener el compuesto de fórmula XX.

Esquema VI



5 Los compuestos de fórmula LXVI se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas tal como se representa en el Esquema VI. De esta manera, un compuesto de fórmula XXXVII (en la que R₇, R₈, R' y R'' son tal como se han descrito anteriormente) se puede convertir para obtener un compuesto de fórmula LIV, que, a continuación, puede ser hidrogenado para obtener un compuesto de fórmula LV. El compuesto de fórmula LV se puede desprotegerse selectivamente para obtener un compuesto de fórmula LVI que, por oxidación, se puede obtener un compuesto de fórmula LVII. El compuesto de fórmula LVII se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula XIII para obtener un compuesto de fórmula LVIII, que, a continuación, puede ser acoplado con un compuesto de fórmula XV (en la que R₁ es tal como se ha definido anteriormente) para obtener un compuesto de fórmula LIX. El compuesto de fórmula LIX se puede hidrogenar para obtener un compuesto de fórmula LXI. El compuesto de fórmula LXI se puede activar para obtener un compuesto de fórmula LXII (en la que U es un grupo de activación de O, por ejemplo, mesilo, tosilo o triflato), que, a continuación, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IXa (en la que R₂ es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N y M es un metal, por ejemplo, potasio, litio o sodio) para obtener un compuesto de fórmula LXIII. El compuesto de fórmula LXIII, a continuación, se puede desproteger para obtener un compuesto de fórmula LXIV, que puede ser escindido oxidativamente para obtener un compuesto de fórmula LXV. El compuesto de fórmula LXV se puede desformilar para obtener un compuesto de fórmula LXVI.

El compuesto de fórmula XXXVII se puede convertir para obtener un compuesto de fórmula LIV en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula V para obtener un compuesto de fórmula VI. La hidrogenación de un compuesto de fórmula LIV para obtener un compuesto de fórmula LV se puede llevar a cabo de manera similar a la conversión de un compuesto de fórmula VI para obtener compuestos de fórmulas VIIa y VIIb.

El compuesto de la fórmula LV puede desprotegerse selectivamente para obtener un compuesto de fórmula LVI en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula XLV para obtener un compuesto de fórmula XLVI. El compuesto de fórmula LVI se puede oxidar para obtener un compuesto de fórmula LVII de manera similar a la conversión de un compuesto de fórmula XLVI para obtener un compuesto de fórmula XLVII.

La reacción de un compuesto de fórmula LVII con un compuesto de fórmula XIII, para obtener un compuesto de fórmula LVIII, se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula XII para formar un compuesto de fórmula XIV. El compuesto de fórmula LVIII se puede acoplar con un compuesto de fórmula XV para obtener un compuesto de fórmula LIX en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula XIV para obtener un compuesto de fórmula XVI. La hidrogenación de un compuesto de

fórmula LIX para obtener un compuesto de fórmula LX se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula VI para obtener compuestos de fórmulas VIIa y VIIb.

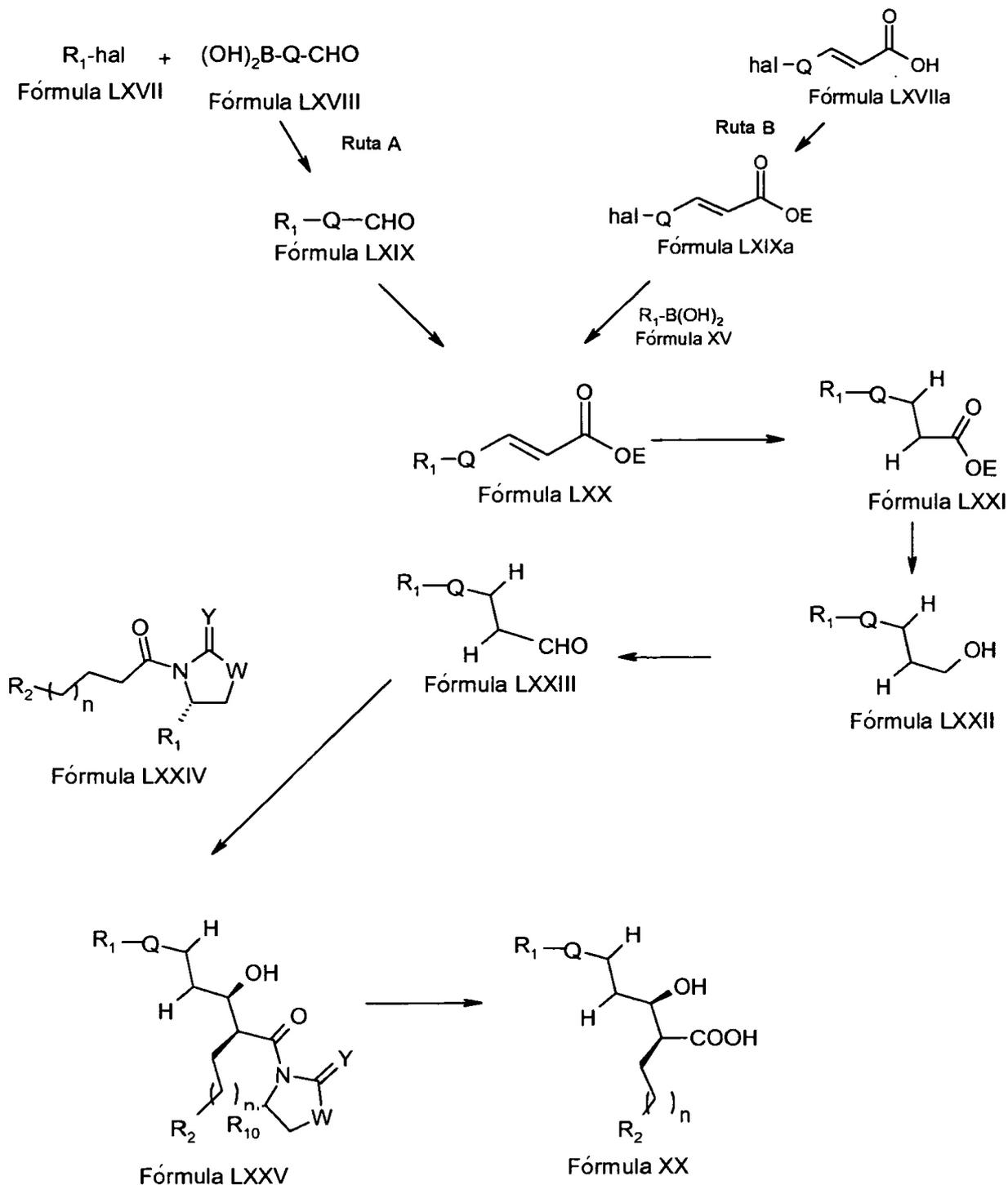
5 El compuesto de fórmula LX se puede reducir para obtener un compuesto de fórmula LXI en condiciones similares a las de la conversión del compuesto de las fórmulas VIIa y VIIb para obtener compuestos de las fórmulas VIIIa y VIIIb.

10 Un compuesto de fórmula LXI se puede activar para obtener un compuesto de fórmula LXII en un disolvente, por ejemplo, diclorometano, tolueno o dicloroetano, utilizando una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina o N-metilmorfolina, utilizando un cloruro de sulfonilo adecuado, por ejemplo, cloruro de metano sulfonilo o cloruro de p-tolueno sulfonilo. La reacción de un compuesto de fórmula LXII con un compuesto de fórmula IXa, para obtener un compuesto de fórmula LXIII, se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, dimetilacetamida. De forma alternativa, la reacción de un compuesto de fórmula LXII con un compuesto de fórmula IX, para obtener un compuesto de fórmula LXIII, se puede llevar a cabo en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico, tert-butóxido de potasio, (m)etóxido de sodio en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano o dimetilacetamida. De forma alternativa, un compuesto de fórmula LXI se puede convertir en un compuesto de fórmula LXIII siguiendo protocolos similares a la reacción de un compuesto de fórmula VIIIa con un compuesto de fórmula IX, para obtener un compuesto de fórmula X.

20 El compuesto de fórmula LXIII se puede desproteger para obtener un compuesto de fórmula LXIV, de manera similar a la conversión de un compuesto de fórmula XVII, para obtener un compuesto de fórmula XVIII.

25 La escisión oxidativa de un compuesto de fórmula LXIV para obtener un compuesto de fórmula LXV se puede llevar a cabo de manera similar a la conversión de un compuesto de fórmula XVIII, para obtener un compuesto de fórmula XIX. El compuesto de fórmula LXV se puede desformilar para obtener un compuesto de fórmula LXVI en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula XIX, para obtener un compuesto de fórmula XX.

Esquema VII



- 5 Los compuestos de fórmula XX también se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo rutas sintéticas alternativas, tal como se muestra en el Esquema VII. De esta manera, un compuesto de fórmula LXVII se puede acoplar con un compuesto de fórmula LXVIII para formar un compuesto de fórmula LXIX (en la que R₁ y Q son tal como se han definido anteriormente), que, a continuación, se puede convertir en un compuesto de fórmula LXX (Ruta A) (en la que E es tal como se ha definido anteriormente). De forma alternativa, el compuesto de fórmula LXVIIIa puede someterse a esterificación para obtener un compuesto de fórmula LXIXa, que se puede acoplar con el compuesto de fórmula XV para obtener el compuesto de fórmula LXX (Ruta B) (en la que E es tal como se ha definido anteriormente). El compuesto de fórmula LXX puede ser hidrogenado para obtener el compuesto de fórmula LXXI, que, a continuación, se puede reducir para obtener un compuesto de fórmula LXXII. El compuesto de fórmula LXXII se puede oxidar para formar un compuesto de fórmula LXXIII, que, a continuación, puede reaccionar con un
- 10

compuesto de fórmula LXXIV (en la que, cuando R₂ es heterocíclico o heteroarilo que contiene N, Y y W pueden ser oxígeno o azufre, R₁₀ puede ser alquilo, arilo o aralquilo y n es tal como se ha definido anteriormente) para obtener el compuesto de fórmula LXXV. El compuesto de fórmula LXXII puede ser hidrolizado posteriormente para obtener un compuesto de fórmula XX.

5 El acoplamiento de un compuesto de fórmula LXVII con un compuesto de fórmula LXVIII, para obtener un compuesto de fórmula LXIX, se puede llevar a cabo de forma similar a la conversión de un compuesto de fórmula XIV, para obtener un compuesto de fórmula XVI.

10 La conversión de un compuesto de fórmula LXIX, para obtener un compuesto de fórmula LXX, se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de fórmula V, para obtener un compuesto de fórmula VI. La esterificación del compuesto de fórmula LXVIIIa, para obtener un compuesto de fórmula LXIXa, se puede llevar a cabo en un disolvente, por ejemplo, metanol, etanol, tert-butanol o alcohol bencílico con un agente de halogenación, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. El acoplamiento de un compuesto de fórmula LXIXa con un compuesto de fórmula XV, para obtener un compuesto de fórmula LXX, se puede llevar a cabo de forma similar a la conversión de un compuesto de fórmula XIV, para obtener un compuesto de fórmula XVI.

20 El compuesto de fórmula LXX puede ser hidrogenado para obtener un compuesto de fórmula LXXI, de manera similar a la conversión del compuesto de fórmula VI, para obtener los compuestos de fórmulas VIIa y VIIb. La reducción de un compuesto de fórmula LXXI, para obtener un compuesto de fórmula LXXII, se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la reducción de los compuestos de fórmulas VIIa y VIIb, para obtener compuestos de fórmulas VIIIa y VIIIb. El compuesto de fórmula LXXII se puede oxidar para obtener un compuesto de fórmula LXXIII, de manera similar a la oxidación de un compuesto de fórmula IV, para obtener un compuesto de fórmula V.

25 La adición aldólica asimétrica de un compuesto de fórmula LXXIII con un compuesto de fórmula LXXIV, para obtener el compuesto de fórmula LXXIV, se puede llevar a cabo mediante la generación de enolatos con cloruro de titanio, triflato de dibutil boro, cloruro de dialquil boro o triflato de estaño (II), en presencia de una base, por ejemplo, diisopropiletilamina, tetrametiletildiamina, tributilamina, N-etilpiperidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilpropilendiamina, o (-)esparteína, en un disolvente, por ejemplo, diclorometano, o éter dietílico.

30 La hidrólisis de un compuesto de fórmula LXXIV, para obtener un compuesto de fórmula XX, se puede llevar a cabo con peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio, en presencia de un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, agua o una mezcla o mezclas de los mismos.

35 Los compuestos Núm. 1 a 81, 86-88, 90-95, 97-119, 121-142, 144-203, 211-213 y 226-232 se prepararon siguiendo los esquemas I y II.

40 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) pentanoico (Compuesto N° 1),

ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-terc-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 2),

45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 3),

50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi pentanoico (Compuesto N° 4),

ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi pentanoico (Compuesto N° 5),

55 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 6),

ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 7),

60 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 8),

ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 9),

65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto

- Nº 10),
- 5 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 11),
- 10 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 12),
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto Nº 13),
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 14),
- 25 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 15),
- 30 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-terc-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 16),
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-ter-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto Nº 17),
- 40 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 18),
- 45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-ter-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 19),
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-ter-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 20),
- 55 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 21),
- 60 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto Nº 22),
- 65 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 23),
- 70 ácido (2S, 3R)-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 24),
- 75 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 25),
- 80 ácido (2S, 3R)-5-(4'-etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 26),
- 85 ácido (2S, 3R)-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 27),
- 90 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 28),
- 95 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) pentanoico (Compuesto Nº 29),
- 100 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil] pentanoico (Compuesto Nº 30),
- 105 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-piridin-3-ilfenil) pentanoico (Compuesto Nº 31),
- 110 ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]

- pentanoico (Compuesto N° 32),
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil]-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 33),
- 10 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 34),
- 15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 35),
- 20 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 36),
- 25 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto N° 37),
- 30 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il] etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto N° 38),
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto N° 39),
- 40 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto N° 40),
- 45 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 41),
- 50 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il] etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto N° 42),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 43),
- 60 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 44),
- 65 ácido (2S, 3R)-5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° . 45),
- 70 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 46),
- 75 ácido (2S, 3R)-5-(3,3'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 47),
- 80 ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 48),
- 85 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 49),
- 90 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 50),
- 95 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 51),
- 100 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 52),
- 105 ácido (2S, 3R)-5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 53),
- 110 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 54),

ES 2 397 284 T3

- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 55),
- 5 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 56),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il] pentanoico (Compuesto N° 57),
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil]-5-(3-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 58),
- ácido (2S, 3R)-5-[6-(4-clorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 59),
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 60),
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(4-clorofenil)-2-tienil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 61),
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3 -il)-2-tienil] pentanoico (Compuesto N° 62),
- 25 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil} pentanoico (Compuesto N° 63),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-tienil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 64),
- 30 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 65),
- 35 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 66),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 67),
- 40 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 68),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 69),
- 45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[2-fluoro-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 70),
- 50 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-4-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 71),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 72),
- 55 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4-fluoro-3-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 73),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 74),
- 60 ácido (2S, 3R)-5-(3',6-difluoro-4'-metoxibifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 75),
- 65 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 76),

ES 2 397 284 T3

- ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 77),
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 78),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 79),
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(4-fluoro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 80),
- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 81),
- 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° 86),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 87),
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 88),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 90),
- 25 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 91),
- 30 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 92),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 93),
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 94),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 95),
- 40 ácido (2S, 3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 97),
- 45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 98),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 99),
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-isopropil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 100),
- ácido (2S, 3R)-5-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 101),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-(4'-butilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 102),
- 60 ácido (2S, 3R)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 103),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 104),
- 65

ES 2 397 284 T3

- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 105),
- 5 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il] pentanoico (Compuesto N° 106),
- ácido (2S, 3R)-5-[6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi pentanoico (Compuesto N° 107),
- 10 ácido (2S, 3R)-5-[6-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi pentanoico (Compuesto N° 108),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-hidroxi pentanoico (Compuesto N° 109),
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(3-fluoro-4-metilfenil)piridin-3-il]-3-hidroxi pentanoico (Compuesto N° 110),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 111),
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(8-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 112),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 113),
- 25 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 114),
- 30 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 115),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 116),
- 35 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 117),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 118),
- 40 ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 119),
- 45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 121),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 122),
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 123),
- ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 124),
- 55 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 125),
- 60 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 126),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 127),
- 65

ES 2 397 284 T3

- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 128),
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 129),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 130),
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 131),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 132),
- 15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 133),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 134),
- 20 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 135),
- 25 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 136),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 137),
- 30 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-pentanoico (Compuesto N° 138),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 139),
- 35 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 140),
- 40 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 141),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 142),
- 45 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° 143),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 144),
- 50 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 145),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 146),
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 147),
- 60 ácido (2S, 3R)-5-[4-(6-cloropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 148),
- 65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 149),

ES 2 397 284 T3

- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 150),
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 151),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 152),
- 10 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 153),
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 154),
- 15 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 155),
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 156),
- 20 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 157),
- 25 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 158),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 159),
- 30 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 160),
- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 161),
- 35 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 162),
- 40 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 163),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 164),
- 45 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 165),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 166),
- 50 (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 167),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 168),
- 55 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 169),
- 60 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 170),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 171),
- 65

- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 172),
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 173),
- ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 174),
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 175),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tienil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 176),
- 15 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 177),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 178),
- 20 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 179),
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(2-cloropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 180),
- 25 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 181),
- 30 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 182),
- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 183),
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 184),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 185),
- 40 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 186),
- 45 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 187),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 188),
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 189),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 190),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 191),
- 60 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 192),
- 65 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 193),

- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 194),
- 5 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 195),
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 196),
- 10 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 197)
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-[4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N°198),
- 15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 199),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 200),
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 201),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(2,4-dioxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 202),
- 25 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 203),
- 30 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3 hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 211),
- ácido (2R, 3S)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 212),
- 35 ácido (2R, 3S)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 213),
- ácido (2R, 3S)-5-[4-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 226),
- 40 ácido (2R, 3S)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 227),
- 45 ácido (2R, 3S)-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 228),
- ácido (2R, 3S)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 229),
- 50 ácido (2R, 3R)-2-[2-(8-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 230),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(2,4-dioxo-2H-1,3-benzoazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 231), y
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-(2-[(2-hidroxifenil) carbonilo] amino) etil) pentanoico (Compuesto N° 232),
- 60 Los compuestos Nos. 82 a 85 y 204 se prepararon según los Esquemas I, II y III.
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenilpentanoico (Compuesto N° 82),
- 65 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-fenilpentanoico (Compuesto N° 83),

ES 2 397 284 T3

- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4(trifluorometil)fenil] pentanoico (Compuesto N° 84),
- 5 ácido (2S, 3R)-5-(4-terc-butilfenil)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 85), y
- ácido (2S, 3R)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-[2(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 204).
- 10 Los compuestos Nos. 143 y 208 se prepararon según el Esquema IV.
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 143)
- 15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 208).
- Los compuestos Nos. 120 y 205-207 se prepararon según el Esquema V.
- 20 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° 120),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 205),
- 25 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 206), y
- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 207).
- 30 Los compuestos Nos. 89 y 96 se prepararon según el Esquema VI.
- 35 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3hidroxipentanoico (Compuesto N° 89),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)etil] pentanoico (Compuesto N° 96).
- 40 Los compuestos Nos. 86, 209-210 y 214-225 se prepararon según el Esquema VII.
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotrizin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 86),
- 45 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotrizin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 209),
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotrizin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 210),
- 50 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 214),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 215),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 216),
- 60 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 217),
- ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 218),
- 65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico

(Compuesto N° 219),

ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 220),

ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) metil] pentanoico (Compuesto N° 221),

ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 222),

ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 223),

ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 224), y

ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 225).

En los esquemas anteriores, cuando se mencionan bases, ácidos, disolventes, agente de condensación, agente reductor, agentes de desprotección, agentes de hidrolización, catalizadores metálicos, etc., específicos, se entiende que se pueden utilizar otros ácidos, bases, disolventes, agentes de condensación, agente reductor, agente de desprotección, agentes de hidrolización, catalizadores metálicos, etc., conocidos por el experto en la materia. De forma similar, la temperatura de la reacción y la duración de las reacciones se pueden ajustar según los requerimientos que surjan durante el proceso.

Los siguientes ejemplos se presentan para demostrar los procedimientos generales de síntesis para la preparación de compuestos representativos de la presente invención. Los ejemplos se proporcionan para ilustrar aspectos particulares de la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Síntesis de materiales de partida:

Síntesis de 6-metil-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en J. Med. Chem., (1992), 35 (14), 2626-2630. Los siguientes análogos de 6-metil-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona se prepararon de manera similar,

8-metil-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

7-metil-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

6-metil-1, 2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

8-metoxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

6-metoxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

8-cloro-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

7-cloro-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

6-cloro-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

5-cloro-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

6,7-difluoro-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

8-fluoro-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

5-fluoro-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

6-fluoro-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona;

5-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona;

7-(6-metoxipiridin-3-il)-1, 2,3-benzotriazin-4(3H)-ona; y

5 7-(trifluorometil)-1, 2,3-benzotriazin-4(3H)-ona.

Síntesis de 5-ter-butil-H-isoindol-1,3(2H)-diona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en Chem. Ber., (1877), 10, 1163.

10 Masa (m/z): 204,12 ($M^+ + 1$)

Los siguientes análogos de 5-terc-butil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona se prepararon de manera similar:

15 4-fluoro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; y

5-cloro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.

Síntesis de bromuro de (4-bromobencil)(trifenil)fosfonio

20 Se calentó una mezcla de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (5 g) y trifenilfosfina (5,24 g) en xileno (20 mL) a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, se lavó con hexano y se trató al vacío para obtener el compuesto del título (8 g).

25 Masa (m/z): 433,9 ($M^+ + 1$)

Las siguientes sales de Wittig se prepararon de manera análoga:

30 bromuro de [(4-bromo-2-tienil)metil]trifenilfosfonio;

bromuro de [(6-bromopiridin-3-il)metil](trifenil) fosfonio;

bromuro de (4-bromo-2-fluorobencil)(trifenil)fosfonio;

35 bromuro de (4-ter-butilbencil)(trifenil)fosfonio;

bromuro de trifenil [4-(trifluorometil)bencil]fosfonio;

40 bromuro de bencil(trifenil)fosfonio;

bromuro de (4-bromo-3-fluorobencil)(trifenil)fosfonio;

bromuro de (4-bromo-2-fluorobencil)(trifenil)fosfonio; y

45 bromuro de (4-cloro-3-fluorobencil)(trifenil)fosfonio.

Síntesis de ácido 4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H-il)butanoico

Etapa a: Síntesis de butanoato de etil 4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-ilo)

50 En un matraz de fondo redondo, seco, se colocaron 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (50 g), 4-bromobutanoato de etilo (86,2 g) y carbonato de potasio (141 g) y se disolvieron en dimetilformamida (350 ml) y se calentó a 60-70°C durante 3-4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

55 Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice en columna flash utilizando gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (68 g).

Etapa b: Síntesis de ácido 4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H-il)butanoico

60 A una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa a anterior (40 g), en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano/metanol y agua (3:1:1, 400 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (6,43 g) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta la finalización de la hidrólisis. Los disolventes se evaporaron, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas acuosas se acidificaron con una solución

65 de hidrógeno sulfato de sodio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida

para proporcionar el compuesto del título (28 g).

El siguiente análogo de ácido 4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)butanoico se preparó de forma similar:

5 ácido 3-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)propanoico

Síntesis de 3-{4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-4-oxobutil}-1,2,3 - benzotriazin-4(3H)-ona

Etapa a: Síntesis de (2S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol

10

(Ref: J. Org. Chem. 1993, 58, 3568-3571)

15 A una suspensión de borohidruro de sodio (16,5 g) en tetrahidrofurano seco (600 ml), se añadió (L)-fenilalanina (30 g) en una porción. El matraz se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución de yodo (46,18 g) en tetrahidrofurano (150 ml) gota a gota durante 40 minutos, dando como resultado desprendimiento vigoroso de H₂. Después de completar la adición de yodo, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con metanol, hasta que la mezcla de reacción se aclaró. A continuación, la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron por evaporación rotatoria para obtener una pasta blanca, que fue disuelta en hidróxido de potasio acuoso al 20% (450 ml). La solución se agitó durante 4 horas y, a continuación, se añadió diclorometano. Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener 32,5 g de (L)-fenilalaninol como un líquido viscoso. El producto en bruto se utilizó como tal para la siguiente etapa.

25

Etapa b: Síntesis de (4S)-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-tiona

(Ref: J. Org. Chem. 1995, 60, 6604-6607)

30 A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (32,5 g), en hidróxido de potasio acuoso (1 lit), se añadió disulfuro de carbono (68 ml, 5,0 equiv.) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 15% en hexano para obtener el compuesto del título (22,5 g).

35

Etapa c: Síntesis de (4S)-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona

40 A una solución de (4S)-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-tiona (38 g) en diclorometano (350 ml), enfriada a 0°C, se añadió óxido de propileno (12,7 ml) y ácido trifluoroacético (14 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 horas, los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,9 g).

45

Masa (m/z): 194,18

Etapa d: Síntesis de 3-{4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

50 A una solución del compuesto obtenido de la etapa c anterior (2.1 g), en diclorometano (25 ml) enfriada a 0°C, se añadieron 4-dimetilaminopridina (0,334 g) y trietilamina (5,7 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadieron hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (3,9 g) y ácido 4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) butanoico (3 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron diclorometano y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 25% en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (4,4 g).

55

Masa (m / z): 409,16

60 El siguiente análogo de 3-{4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona se preparó de forma similar: 3-{3-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxopropil}-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona.

Ejemplo 1: Síntesis de ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-(2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil)-5-(4-pirimidin -5-fenil)pentanoico (Compuesto N° 1)**Etapa a: Síntesis de 5-O-[terc-butil(difenil)silil]-D-arabinofuranosa**

Se colocaron en un matraz de fondo redondo de tres bocas D-arabinosa (200 g) e imidazol (199 g) y se conectó a alto vacío durante 30 minutos. Se liberó el vacío en atmósfera de nitrógeno y se añadió dimetilformamida (1,8 L) a la mezcla anterior a temperatura ambiente, seguido de la adición gota a gota de t-butildifenilclorosilano (443 ml) durante 10 minutos, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a la misma temperatura. Se evaporó la dimetilformamida a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 80% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (273 g). Masa (m/z): 389,37 ($M^+ + 1$)

Etapa b: Síntesis de 5-O-[terc-butil(difenil)silil]-1,2-O-isopropiliden-β-D-arabinofuranosa

A la solución del compuesto obtenido en la etapa a anterior (273 g), en acetona (2,5 L) se añadieron ácido DL-canforsulfónico (16 g) y sulfato de cobre anhidro (346 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la misma temperatura. Una solución saturada de bicarbonato sódico (2 L) se añadió gota a gota hasta que se obtuvo un pH básico, y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 2 horas a la misma temperatura. La mezcla resultante se filtró utilizando un embudo Buchner y se lavó el residuo con acetona. El filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (295 g). Masa (m/z): 429,41 ($M^+ + 1$)

Etapa c: Síntesis de 5-O-[terc-butil(difenil)silil]-1,2-O-isopropiliden-β-D-treopentofuranos-3-ulososa

Se añadieron cloruro de oxalilo (145 ml) y diclorometano (1 L) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se enfrió a -75°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dimetilsulfóxido (212 ml) gota a gota a la solución anterior, manteniendo la temperatura de reacción a -70°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, y, a continuación, se añadió lentamente a la mezcla anterior una solución del compuesto obtenido de la etapa b anterior (285 g) en diclorometano (1 L), manteniendo la temperatura de reacción a -70°C . Después de 20 minutos de la adición anterior, se añadió trietilamina (560 ml) gota a gota a la misma temperatura. A continuación, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio en agua (1,5 L) después de 30 minutos y la temperatura de reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (285 g).

Etapa d: Síntesis de 5-O-[terc-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-1,2-O-isopropiliden-β-D-arabinofuranosa

A la suspensión de hidruro de sodio (29,4 g, 60% en aceite) en tetrahidrofurano (1 L) a 0°C se añadió fosfonoacetato de trietilo (200 ml). Después de 20 min, se añadió gota a gota una solución del compuesto obtenido de la etapa c anterior (285 g) en tetrahidrofurano (2 L) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió a la mezcla de reacción una solución saturada de cloruro de amonio en agua (1,5 L). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (275 g). Masa (m/z): 497,43 ($M^+ + 1$)

Etapa e: Síntesis de 5-O-[terc-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropiliden-β-D-lixofuranosa y 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropiliden-α-L-ribofuranosa

Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (100 g) a la solución del compuesto (275 g) obtenido de la etapa d anterior en tetrahidrofurano (2 L) y metanol (1 L) a temperatura ambiente y se suministró hidrógeno a 50 psi (aparato Paar) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó el residuo con acetato de etilo. El filtrado se concentró para obtener una mezcla de 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropiliden-β-D-lixofuranosa y 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropilideno-α-L-ribofuranosa (275 g). Masa (m/z): 499,42 ($M^+ + 1$)

Etapa f: Síntesis de 5-O-[terc-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2-O-isopropiliden-β-D-lixofuranosa y 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2-O-isopropiliden-α-L-ribofuranosa

A la suspensión de hidruro de litio y aluminio (48 g) en tetrahidrofurano (1 L) se añadió una solución del compuesto (275 g) obtenido de la etapa e anterior en tetrahidrofurano (1,5 L) a -50°C . La mezcla resultante se dejó alcanzar los 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y se enfrió de nuevo a -50°C . Se

añadió lentamente acetato de etilo (2 L) mientras se mantenía a -50°C . Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (100 g) en agua (2,5 L) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a la misma temperatura. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó el residuo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente, para obtener 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-hidroxi-etil)-1,2-O-isopropilideno- β -D-lixofuranosa (130 g) y 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-hidroxi-etil)-1,2-O-isopropilideno- α -L-ribofuranosa (40,0 g). Masa (m/z): 457,39 ($M^+ + 1$).

Etapa g: Síntesis de 5-O-[terc-butil(difenil)silil]-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-3-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]- β -D-lixofuranosa

Se secaron en alto vacío 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-hidroxi-etil)-1,2-O-isopropilideno- β -D-lixofuranosa (35 g), trifenilfosfina (30,8 g) y 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (12,6 g) en un matraz de fondo redondo durante 10 minutos. A continuación, se liberó el vacío en atmósfera de nitrógeno y se añadió tetrahidrofurano (70 mL) a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (17 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, y, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (50 g). Masa (m/z): 586,05 ($M^+ + 1$)

Etapa h: Síntesis de 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-3-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]- β -D-lixofuranosa

A una solución del compuesto obtenido de la etapa g anterior (50 g) en tetrahidrofurano seco (400 mL) a 0°C , se añadió fluoruro de tetra-butil amonio (170 mL). La mezcla resultante se agitó inicialmente a 0°C durante 1 hora y, a continuación, a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C , se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 80% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (22 g).

Masa (m/z): 369,98 ($M^+ + 23$)

Etapa i: Síntesis de (5S)-3-desoxi-4,5-O-isopropilideno-3-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-D-arabino-pentodialdo-5,2-furanosa

Se añadieron cloruro de oxalilo (13,7 mL) y diclorometano (300 mL) a un matraz de fondo redondo de tres bocas y se enfrió a -78°C . Se añadió dimetilsulfóxido (20,2 mL) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a -35°C durante 5 a 10 minutos y se enfrió de nuevo a -78°C . Una solución del compuesto obtenido en la etapa h anterior (22 g) en diclorometano (200 mL) se añadió lentamente, manteniendo la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos hasta que la temperatura de reacción alcanzó -35°C . La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se añadió trietilamina (53 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos, y la temperatura se dejó que alcanzara -35°C . La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el compuesto del título (22 g).

Etapa j: Síntesis de 3-(2-((3aS, 5R, 6S, 6aS)-5-[(E)-2-(4-bromofenil)vinil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

A la suspensión de hidruro de sodio (3,3 g, 60% en aceite) en tetrahidrofurano (50 mL) enfriada a 0°C , se añadió (4-bromuro de (4-bromobencil)trifenilfosfonio (48,8 g) en tetrahidrofurano (100 mL). Una solución del compuesto obtenido de la etapa i anterior (22 g) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió gota a gota después de 20 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (24,5 g). Masa (m/z): 498,84 ($M^+ + 1$)

Etapa k: Síntesis de 3-(2-((3aS, 5R, 6S, 6aS)-2,2-dimetil-5-[(E)-2-(4-pirimidin-5-ilfenil)vinil]tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

Una mezcla del compuesto obtenido de la etapa j anterior (0,35 g), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,174 g), tetrakis(trifenilfosfin) paladio (0) (0,081 g) y carbonato de potasio (0,291 g) se secó a alto vacío durante 10 minutos y

se añadió dimetilformamida seca (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas, y, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,3 g). Masa (m/z): 498,0 (M⁺ +1)

Etapa l: Síntesis de 3-(2-((3aS, 5R, 6S, 6aS)-2,2-dimetil-5-[2-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

A la solución del compuesto obtenido en la etapa k anterior (0,3 g) en una mezcla disolvente de tetrahydrofurano: metanol (10mL, 1:1) se añadió paladio al 10% sobre carbón (0,15 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue hidrogenada con hidrógeno a una presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato Paar. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el residuo se lavó con metanol. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (0,3 g).

Etapa m: Síntesis de 3-(2-((2R, 3R, 4S, 5R)-4,5-dihidroxi-2-[2-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]tetrahydrofuran-3-il)etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

Se añadió ácido perclórico (0,2 ml) a una solución del compuesto obtenido en la etapa l anterior (0,3 g) en acetonitrilo (4 ml) y agua (0,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato sódico. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,25 g).

Etapa n: Síntesis de ácido (2S, 3R)-3-(formiloxi)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) pentanoico

A una solución del compuesto obtenido en la etapa m anterior (0,25 g) en ter-butanol:tetrahydrofurano (5 ml:5 ml) a 0°C se añadió una solución de metaperyodato de sodio (0,465 g en 5 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y se añadió permanganato de potasio (0,017 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,25 g).

Etapa o: Síntesis de ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) pentanoico

Se añadió carbonato de potasio (0,081 g) a una solución del compuesto obtenido de la etapa n anterior (0,25 g) en metanol (5 ml) y tetrahydrofurano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 60% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,030 g). Masa (m/z): 446,0 (M⁺ +1).

¹H RMN (CD₃OD): δ 9,09 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,61 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 8 Hz), 4,57-4,52 (m, 2H), 3,79-3,77 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,47 a 2,46 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,82 a 1,77 (m, 2H).

Ejemplo 1A: Síntesis de 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° 86)

Etapa a: Síntesis de 3-(2-((3aS, 5R, 6S, 6aS)-5-[(E)-2-(4-bromofenil) etenil]-2,2-dimetiltetrahydrofuro-[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

A la suspensión de t-butoxido potásico (3,3 g, 60% en aceite) en dimetilsulfóxido (50 mL) enfriada a 0°C, se añadió bromuro de 4-bromobencil trifenil-fosfonio (48,8 g) en dimetil sulfóxido (100 mL). Después de 20 minutos, se añadió gota a gota el compuesto obtenido en la etapa i del ejemplo 1 anterior (22 g) en dimetil sulfóxido (100 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (24,5 g).

Etapa b: Síntesis de 3-{2-[(3a5, 5R, 6S, 6aS)-5-{(E)-2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil)}-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[2,3-d][1,3]dioxol-6-il]etil}-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

5 Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa a anterior (12 g), ácido 2-metoxi-5-piridin borónico (7,4 g), tetrakis(trifenilfosfin) paladio (0) (2,8 g) y carbonato de potasio (10 g) se secó a alto vacío durante 10 minutos y se añadió dimetilformamida seca (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas, y, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando de acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (8,5 g).

Etapa c: Síntesis de 3-{2-[(3a5, 5R, 6S, 6aS)-5-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil)}-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il]etil}-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

15 A la solución del compuesto obtenido de la etapa b anterior (8,5 g) en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano: metanol (60 ml: 40 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (4 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue hidrogenada con hidrógeno a una presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato Paar. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el residuo se lavó con metanol. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (8,1 g).

Etapa d: Síntesis de 3-{2-[(2R, 3R, 4S, 5R)-4,5-dihidroxi-2-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil}-tetrahidrofurano-3-il]etil}-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

25 Se añadió ácido perclórico (4,8 ml) a una solución del compuesto obtenido en la etapa c anterior (8,1 g) en acetonitrilo (50 ml) y agua (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato sódico. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (8 g).

Etapa e: Síntesis de ácido (2S, 3R)-3-(formiloxi)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico

35 A una solución del compuesto obtenido en la etapa d anterior (8 g) en terc-butanol: tetrahidrofurano (40 ml: 40 ml) a 0°C, se añadió una solución de metaperyodato de sodio (14 g en 40 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y se añadió permanganato de potasio (518 mg) a 0°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (8 g).

Etapa f: Síntesis de 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

45 Se añadió carbonato de potasio (2,3 g) a una solución del compuesto obtenido en la etapa e anterior (8 g) en metanol (40 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 60% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (3 g). Masa (m/z): 474,87 (M⁺ +1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8,32-8,30 (2H, m), 8,16-8,14 (1H, m), 8,04 a 8,03 (1H, m), 7,92 a 7,88 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, m, J = 8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 4,57 - 4,53 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,78-3,83 (1H, m), 2,83-2,80 (1H, m), 2,63-2,60 (1H, m), 2,52-2,49 (1H, m), 2,32-2,28 (2H, m), 1,80-1,76 (2H, m).

Ejemplo 1B: Síntesis de ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 226)

60 A una solución del compuesto obtenido en el ejemplo 1A anterior (0,2 g) en tolueno seco (5 ml), enfriada a -78°C, se añadió tribromuro de boro (0,5 ml) y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó para obtener un residuo que se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (2 mm de espesor) utilizando metanol al 5% en diclorometano como eluyente, para obtener el compuesto del título (60 mg). Masa (m/z): 461,23 (M⁺ +1); ¹H RMN (CD₃OD): 8,30 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,88 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,43 (d, 2H, J = 12 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 12 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,58 a 4,51 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 2,88 -2,78 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H).

Ejemplo 1C: Síntesis de ácido (2S, 3R)-3-(acetiloxi)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 229)

5 Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (63 mg) a una solución del compuesto obtenido en el ejemplo 1A anterior (100 mg), tri-n-butilfosfina (93 mg) y ácido acético (1 ml) en tetrahidrofurano seco (3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró para obtener residuo aceitoso, que se purificó en cromatografía en capa fina preparativa (2 mm de espesor) utilizando metanol al 10% en diclorometano, para obtener el compuesto del título (80 mg) (formado probablemente por esterificación de ácido acético (utilizado en gran exceso) y no debido a la reacción de Mitsunobu). Masa (m/z): 517,06 (M⁺ +1); ¹H RMN: δ 8,37 (m, 2H), 8,15 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,41 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,28-5,27 (m, 1H), 4,56-4,58 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,063 (s, 3H).

Ejemplo 1D: Síntesis de ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N°88)**Etap a: Síntesis de 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1,2-O-(1-metiletiliden)-β-D-lixofuranosa**

20 Se secaron en alto vacío 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-(2-hidroxi)etil-1,2-O-isopropiliden-β-D-lixofuranosa (14 g), trifenilfosfina (12 g) y ftalimida (5 g) en un matraz de fondo redondo durante 10 minutos. A continuación, se liberó el vacío en atmósfera de nitrógeno y se añadió tetrahidrofurano (100 mL) a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (7,8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, y, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (11 g).

Etap a b: Síntesis de 3-desoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1,2-O-(1-metiletiliden)-β-D-lixofuranosa

35 A una solución del compuesto obtenido en la etapa a anterior (11 g) en tetrahidrofurano seco (50 mL) a 0°C, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (41,36 mL). La mezcla resultante se agitó inicialmente a 0°C durante 1 hora, y, a continuación, a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 80% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (5 g).

Etap a c: Síntesis de (5S)-3-desoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4,5-O-(1-metiletiliden)-D-arabino-pentodialdo-5,2-furanosa

45 Se añadieron cloruro de oxalilo (4,5 ml) y diclorometano (20 mL) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se enfrió a -78°C. Se añadió dimetilsulfóxido (6,6 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a -35°C durante 5 a 10 minutos y se enfrió de nuevo a -78°C. Una solución del compuesto obtenido de la etapa b anterior (7,2 g) en diclorometano (20 mL) se añadió lentamente, manteniendo la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos hasta que la temperatura de reacción alcanzó -35°C. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se añadió trietilamina (17,3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos, y la temperatura se dejó alcanzar -35°C. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el compuesto del título (7,3 g).

Etap a d: Síntesis de 2-(2-((3aS, 5R, 6S, 6aS)-5-[(E)-2-(4-bromofenil)etil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

60 A la suspensión de t-butóxido potásico (2,3 g) en dimetilsulfóxido (30 ml), enfriada a 0°C, se añadió bromuro de (4-bromobencil) trifenilfosfonio (12,2 g) en dimetilsulfóxido (20 ml). Después de 20 minutos, se añadió gota a gota una solución del compuesto obtenido de la etapa c anterior (4,1 g) en dimetilsulfóxido (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (4 g).

Etapa e: Síntesis de 2-{2-[(3aS, 5R, 6S, 6aS)-5-{{E}-2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[2,3-d][1,3]dioxol-6-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

5 Una mezcla del compuesto obtenido de la etapa d anterior (1 g), ácido 2-metoxi-5-piridin borónico (0,614 g), tetrakistrifenilfosfin paladio (0) (0,115 g) y carbonato de potasio (0,832 g) se secó a alto vacío durante 10 minutos y se añadió dimetilformamida seca (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas, y, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,62 g).

Etapa f: Síntesis de 2-{2-[(3aS, 5R, 6S, 6aS)-5-{{E}-2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

15 A la solución del compuesto obtenido en la etapa e anterior (0,6 g) en una mezcla de metanol (10 mL), se añadió paladio al 10% sobre carbón (0,05 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se hidrogenó con hidrógeno a una presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato de Paar. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó el residuo con metanol. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (0,56 g).

Etapa g: Síntesis de 2-{2-[(2R, 3R, 4S, 5R)-4,5-dihidroxi-2-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil)-tetrahidrofuran-3-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

25 Se añadió ácido perclórico (0,4 ml) a una solución del compuesto obtenido en la etapa f anterior (0,5 g) en acetonitrilo (4 ml) y agua (0,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato sódico. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,51 g).

Etapa h: Síntesis de formiato de (1R, 2S)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-formil-1-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil} butilo

35 A una solución del compuesto obtenido de la etapa g anterior (0,56 g) en metanol (4 ml) a 0°C, se añadió una solución de metaperyodato sódico (0,736 g en 1 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,54 g).

Etapa i: Síntesis de ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-(formiloxi)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico

45 El compuesto obtenido (0,54 g) se suspendió en acetonitrilo (6 ml) y agua (1 mL). A esta solución, se añadió dihidrógenofosfato de sodio (0,054 g). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron peróxido de hidrógeno (1 mL) y clorito de sodio (0,208 g). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora adicional, los disolventes se evaporaron en un rotaevaporador; el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,5 g).

Etapa j: Síntesis de ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico

55 Se añadió carbonato de potasio (0,165 g) a una solución del compuesto obtenido en la etapa i anterior (0,4 g) en metanol (6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó con TLC preparatoria utilizando metanol al 7% en acetato de etilo como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,13 g). Masa (m/z): 474,88 (M⁺ +1); ¹H RMN (CDCl₃): - δ 8,35 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,77-7,69 (m,3H), 7,42 (d, 2H, J = 3 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 6 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 6 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,87-3,78 (m, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H);

Ejemplo 1E: Síntesis de ácido (2S, 3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 97)

5 **Etapa a: Síntesis de 2-(2-1(3aS, 5R, 6S, 6aS)-5-[(E)-2-(3',5'-difluorobifenil-4-il)etenil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa d del ejemplo 1D anterior (0,2 g), ácido 3,5-difluorofenil borónico (0,135 g), tetrakis(trifenilfosfin) paladio (0) (0,023 g) y carbonato de potasio (0,2 g) se secó a alto vacío durante 10 minutos y se añadió dimetilformamida seca (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas, y después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,205 g).

15 **Etapa b: Síntesis de 2-(2-1(3aS, 5R, 6S, 6aS)-5-[2-(3',5'-difluorobifenil-4-il)etil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3] dioxol-6-il)etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

A la solución del compuesto obtenido en la etapa a anterior (0,2 g) en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,1 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se hidrogenó con hidrógeno a una presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato Paar. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó el residuo con metanol. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (0,2 g).

25 **Etapa c: Síntesis de 2-(2-1(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-(3',5'-difluorobifenil-4-il)etil]-4,5-dihidroxitetrahidrofuran-3-il)etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

Se añadió ácido perclórico (0,3 ml) a una solución del compuesto obtenido de la etapa b anterior (0,2 g) en acetonitrilo (6 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato sódico. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,15 g).

35 **Etapa d: Síntesis de formiato de (1R, 2S)-1-[2-(3',5'-difluorobifenil-4-il)etil]-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-formilbutilo**

A una solución del compuesto obtenido de la etapa c anterior (0,15 g) en metanol (6 ml) a 0°C, se añadió una solución de metaperyodato de sodio (0,15 g en 1 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,12 g).

45 **Etapa e: Síntesis de ácido (2S, 3R)-5-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-(formiloxi) pentanoico**

Se añadió el compuesto obtenido en la etapa d anterior (0,12 g) en acetonitrilo (6 ml) y agua (1 ml), a esta solución se añadió dihidrógenofosfato de sodio (0,05 g). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron peróxido de hidrógeno (0,5 ml) y clorito de sodio (0,15 g). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora adicional, los disolventes se evaporaron en un rotaevaporador, el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,12 g).

55 **Etapa f: Síntesis de ácido (2S, 3R)-5-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico**

Se añadió carbonato de potasio (0,06 g) a una solución del compuesto obtenido en la etapa e anterior (0,12 g) en metanol (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo, que fue purificado por cromatografía preparativa en capa fina, utilizando metanol al 10% en acetato de etilo como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,025 g). Masa (m/z): 480,13 (M⁺ +1) ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,48-7,76 (m, 4H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,25-7,23 (d, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 3H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,42-2,40 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H);

Ejemplo 2: Síntesis de ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenilpentanoico (Compuesto N° 82)**Etapa a: Síntesis de 3-12-[(3aS, 5R, 6S, 6aS)-2,2-dimetil-5-(2-feniletil)tetrahidrofuro[2,3-d] [1,3]dioxol-6-il)etil]-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona**

A la solución del compuesto obtenido de la etapa j del ejemplo 1 (0,3 g), en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano:metanol (10 mL: 10 ml) se añadió paladio/carbono (0,2 g, 10%) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato de Paar. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó el residuo con metanol. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (0,3 g). Masa (m/z): 421 (M⁺)

Etapa b: Síntesis de 3-12-[(2R, 3R, 4S, 5R)-4,5-dihidroxi-2-(2-feniletil)tetrahidrofuran-3-il)etil]-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

Se añadió ácido perclórico (0,2 ml) a una solución del compuesto obtenido en la etapa a anterior (0,3 g) en acetonitrilo (4 ml) y agua (0,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,3 g).

Etapa c: Síntesis de ácido (2S,3R)-3-(formiloxi)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenilpentanoico

A una solución del compuesto obtenido de la etapa b anterior (0,3 g) en ter-butanol: tetrahidrofurano (3 ml: 3 ml) a 0°C, se añadió una solución de metaperyodato de sodio (0,673 g en 3 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y se añadió permanganato de potasio (0,025 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,3 g).

Etapa d: Síntesis de ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenilpentanoico

Se añadió carbonato potásico (0,11 g) a una solución del compuesto obtenido en la etapa c anterior (0,3 g) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando metanol al 10% en diclorometano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,020 g). Masa (m/z): 368,0 (M⁺ +1); ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,31 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,62 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,21-7,07 (m, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 2H), 3,78-3,76 (m, 1H), 2,76-2,75 (m, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 2H), 2,29-2,27 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H).

Ejemplo 3: Síntesis de ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]3-hidroxi-5-[4(trifluorometil)fenil]pentanoico (Compuesto N° 84)**Etapa a: Síntesis de 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa**

Una mezcla del compuesto obtenido a partir en la etapa f del ejemplo 1 (0,14 g), trifenilfosfina (0,080 g) y ftalimida (0,045 g) se añadió a un matraz de fondo redondo y se secó en alto vacío durante 10 minutos. El vacío fue liberado en una atmósfera de nitrógeno y se añadió tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,11 g). Masa (m/z): 608 (M⁺ +23)

Etapa b: Síntesis de 3-desoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa

A una solución del compuesto obtenido en la etapa a anterior (0,06 g) en tetrahidrofurano seco (2 ml) a 0°C, se añadió fluoruro de tetra-butilamonio (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó inicialmente a 0°C durante 1 hora, y, a continuación, a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 60% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,4 g).

5 Etapa c: Síntesis de (5S)-3-desoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4,5-O-isopropilideno-D-arabino-pentodialdo-5,2-furanosa

Se añadió a un matraz de fondo redondo de tres bocas, cloruro de oxalilo (0,6 ml) y diclorometano (20 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió dimetilsulfóxido (1 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a -35°C durante 5 a 10 minutos y se enfrió de nuevo a -78°C . Se añadió lentamente una solución del compuesto obtenido de la etapa b anterior (1 g) en diclorometano (5 ml), manteniendo la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos hasta que la temperatura de reacción alcanzó los -35°C . La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se añadió trietilamina (2,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos y la temperatura se dejó alcanzar -35°C . La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (1,0 g).

20 Etapa d: Síntesis de 2-{2-[(3aS, 5R, 6S, 6aS)-2,2-dimetil-5-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil}tetrahidrofuro[2,3-d][1,3] dioxol-6-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se añadió ter-butóxido de potasio (0,292g) a la suspensión de bromuro de trifenil[4-(trifluorometil)bencil]fosfonio (0,795 g) en dimetilsulfóxido (5 ml). Una solución del compuesto obtenido de la etapa c anterior (0,5 g) en tetrahidrofurano (7 ml) se añadió gota a gota después de 20 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,25 g). Masa (m/z): 487 (M^+)

30 Etapa e: Síntesis de 2-{2-[(3aS, 5R, 6S, 6aS)-2,2-dimetil-5-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,2 g) a la solución del compuesto obtenido en la etapa d anterior (0,25 g) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi durante 4 horas en un aparato de Paar. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el residuo se lavó con metanol. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,225 g).

35 Etapa f: Síntesis de 2-{2- [(2R, 3R, 4S, 5R)-4,5-dihidroxi-2-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}tetrahidrofurano-3-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se añadió ácido perclórico (0,2 ml) a una solución del compuesto obtenido de la etapa e anterior (0,225 g) en acetonitrilo (4 ml), agua (1 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato sódico. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,22 g).

40 Etapa g: Síntesis de formiato de (1R, 2S) -4 - (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-formil-1-{2-[4-(trifluorometil) fenil] etil} butilo

Se añadió una solución de metaperyodato sódico (0,313 g en 1 ml de agua) a una solución del compuesto obtenido de la etapa f anterior (0,22 g) en una mezcla de metanol: tetrahidrofurano (3 ml: 1 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó en un evaporador rotatorio, y el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,22 g).

45 Etapa h: Síntesis de ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-(formiloxi)-5-[4-(trifluorometil)fenil] pentanoico

A una solución del compuesto obtenido de la etapa g anterior (0,22 g) en una mezcla disolvente de acetonitrilo: agua (3 ml: 1 mL) a 0°C , se añadió dihidrogenofosfato de sodio (0,021 g), clorito sódico (0,081 g) y peróxido de hidrógeno (1ml, al 30% en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener un residuo. Acetato de etilo y agua se añadieron al residuo resultante. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (0,2 g).

Etapa i: Síntesis de ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(trifluorometil)fenil] pentanoico

Se añadió carbonato de potasio (0,178 g) a una solución del compuesto obtenido en la etapa h anterior (0,2 g) en metanol (7 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 10% en diclorometano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,090 g). Masa (m/z): 458,0 (M⁺ +23)

¹HRMN (CD₃OD): δ 7,83 (q, 2H, J = 3,1 Hz), 7,71 (t, 2H, J = 3,2 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 3,95-3,76 (m, 3H), 2,93-2,55 (m, 3H), 2,14-1,75 (m, 4H)

Ejemplo 4: Síntesis de ácido (2R, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N ° 89)**Etapa a: Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-ribo-3-hexulo-furanosa**

Se añadieron cloruro de oxalilo (25,16 ml) y diclorometano (200 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se enfrió a -75°C en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió lentamente dimetilsulfóxido (27,3 ml) gota a gota manteniendo la temperatura a -70°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y, a continuación, se añadió lentamente diacetona-α-D-glucosa (50 g) en diclorometano (500 ml) manteniendo la temperatura a -70°C. Después de 20 minutos, se añadió trietilamina (80 ml) gota a gota a la mezcla anterior a la misma temperatura. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio en agua (500 ml) a la mezcla de reacción después de 30 minutos y la temperatura se dejó subir a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (45 g).

Etapa b: Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-α-D-ribo-hexofuranosa

A la suspensión de hidruro de sodio (0,155 g, 60% en aceite) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C se añadió fosfonoacetato de trietilo (1,55 ml). Después de 20 minutos, se añadió gota a gota una solución del compuesto obtenido en la etapa a anterior (1 g) en tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Una solución saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida, para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (1,3 g). Masa (m/z): 351,1 (M⁺ +23)

Etapa c: Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-α-D-alofuranosa

Se añadió paladio al 10% sobre carbón (0,05 g) a la solución del compuesto obtenido en la etapa b anterior (0,15 g) en acetato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente y se suministró hidrógeno a 50 psi durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (0,12 g). Masa (m/z): 353,2 (M⁺ +1).

Etapa d: Síntesis de 3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropiliden-α-D-alofuranosa

Se añadió ácido perclórico al 30% (4 ml) a una solución del compuesto obtenido en la etapa c anterior (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a -5°C -0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a -5°C - 0°C y, a continuación, después se inactivó con solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Los disolventes se evaporaron, acetato de etilo y se añadió agua al residuo resultante. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, para obtener 1,5 g del compuesto del título. Masa (m/z): 313,2 (M⁺ +1)

Etapa e: Síntesis de 3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropiliden-α-D-ribo-pentodialdo-1,4-furanosa

A una solución del compuesto obtenido en la etapa d anterior (1,5 g) en metanol (15 ml) se añadió una solución acuosa de peryodato de sodio (1,65 g en 10 ml de agua) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas de 0°C hasta la temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, para obtener el compuesto del título (0,9 g). Masa (m/z): 259,2 (M⁺ +1)

Etapa f: Síntesis de etil{(3aR, 5R, 6R, 6aR)-5-[(E)-2-(4-bromofenil)vinil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il} acetato

A la suspensión de (4-bromobencil) trifenilfosfonio (2,67 g) en dimetilsulfóxido (15 ml), se añadió t-butóxido de

potasio (0,508 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución del compuesto obtenido de la etapa e anterior (0,9 g) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C a temperatura ambiente y se inactivó con agua enfriada con hielo. Los disolventes se evaporaron, y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo resultante. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (1,0 g). Masa (m/z): 413,3 (M⁺ +1)

Etapa g: Síntesis de etil((3aR, 5R, 6R, 6aR)-5-[(E)-2-(4'-clorobifenil-4-il)vinil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[2,3-d][1,3] dioxol-6-il) acetato

Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa f anterior (1,0 g), ácido (4-clorofenil) borónico (0,76 g), tetrakis (trifenilfosfin) paladio (0) (0,14 g) y carbonato de potasio (1,0 g) en dimetilformamida seca (10 ml) se calentó a 110°C durante 4 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 12% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,9 g). Masa (m/z): 465,2 (M⁺ +23)

Etapa h: Síntesis de etil((3aR, 5R, 6R, 6aR)-5-[2-(4'-clorobifenil-4-il)etil]-2,2- dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3] dioxol-6-il) acetato

A la solución del compuesto obtenido en la etapa g anterior (0,8 g) en acetato de etilo (15 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbón (0,25 g) a temperatura ambiente. El sistema fue evacuado con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró, para obtener el compuesto del título (0,75 g). Masa (m/z): 415,4 (M⁺ - 28)

Etapa i: Síntesis de 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-5-[2-(4'-clorobifenil-4-il) etil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3] dioxol-6-il) etanol

A una solución del compuesto obtenido en la etapa h anterior (0,75 g) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió hidruro de litio y aluminio (0,096 g) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a la misma temperatura, y se añadió, a continuación, una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice (100 - 200 mesh) y se concentró. Se añadió acetato de etilo y agua al residuo resultante. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,65 g). Masa (m/z): 425,2 (M⁺ +23)

Etapa j: Síntesis de metansulfonato de 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-5-[2-(4'-clorobifenil-4-il)etil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3] dioxol-6-il) etilo

Se añadieron trietilamina (0,43 ml) y cloruro de metansulfonilo (0,21 mL) se añadieron a una solución del compuesto obtenido en la etapa i anterior (0,6 g) en diclorometano (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron diclorometano y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,6 g).

Etapa k: Síntesis de 2-(2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-5-[2-(4'-clorobifenil-4-il)etil]-2,2- dimetiltetrahidrofuro [2,3-d][1,3] dioxol-6-il) etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se añadió ftalimida de potasio (0,051 g) en una porción a una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa j anterior (0,12 g) en dimetilformamida (5 ml), a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a 50°C durante aproximadamente 14 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,1 g). Masa (m/z): 549,5 (M⁺ +NH₄⁺)

Etapa l: Síntesis de 2-(2-((2R, 3S, 4R, 5S)-2-[2-(4'-clorobifenil -4-il)etil]-4,5-dihidroxitetrahidrofuran-3-il)etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se añadieron ácido trifluoroacético (1 mL) y agua (0,5 ml) al compuesto obtenido en la etapa k anterior (0,04 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,028 g).

Etapa m: Síntesis de ácido (2R, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-(formiloxi) pentanoico

5 A una solución del compuesto (0,028 g) obtenido en la etapa 1 anterior, en terc-butanol:agua (2:3; 1,3 ml) se añadió metaperyodato sódico (0,051 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y se añadió permanganato de potasio (0,001 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó en un evaporador rotatorio, el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,025 g).

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

15 Se añadió carbonato potásico (0,007 g) a una solución del compuesto (0,025 g) obtenido en la etapa m anterior en metanol (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando metanol al 10% en diclorometano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,014 g). Masa (m/z): 478,2 (M⁺ +1)

¹HRMN (CD₃OD): δ 7,83 (q, 2H, J = 4 Hz), 7,77 (q, 2H, J = 4 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,83-3,70 (m, 3H), 2,85-2,49 (m, 3H), 1,92-1,70 (m, 4H).

25 Ejemplo 5: Síntesis de ácido (2R, 3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 205)

Etapa a: Síntesis de 3-O-acetil-1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-eritrohexofuran-3-enosa

30 Se añadió anhídrido acético (65,77 ml) a una solución del compuesto obtenido en la etapa a del ejemplo 4 (45 g), en piridina (500 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para obtener un residuo. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La capa orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 8% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (21 g). Masa (m/z): 301,19 (M⁺ +1)

Etapa b: Síntesis de 3-O-acetil-1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-gulofuranosa

40 A una solución del compuesto obtenido en la etapa a anterior (26 g) en acetato de etilo (250 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (6 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 60 psi durante 4 horas en un aparato Paar. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. Los disolventes se evaporaron para obtener un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (17 g). Masa (m/z): 324,97 (M⁺ + Na)

Etapa c: Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden α-D-gulofuranosa

50 Se añadió metóxido de sodio (12,5 g) a una solución del compuesto obtenido en la etapa b anterior (64 g) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (31 g). Masa (m/z): 261,26 (M⁺ +1)

Etapa d: Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-xilo-hexofuranos-3-ulososa

55 Se añadió hipoclorito de sodio (225 ml, solución al 4%) gota a gota a una solución del compuesto obtenido en la etapa c anterior (30 g) seguido de la adición de 2,2,6,6, - tetrametilpiperidín N-oxilo (0,18 g), bromuro de potasio (10,62 g) y acetato de sodio (14,19 g) en acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). Después de 20 min, se añadió trietilamina (3,3 ml) gota a gota a la mezcla anterior a la misma temperatura. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, después de 30 min. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (10,4 g).

Etapa e: Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-α-D-xilo-hexofuranosa

65 A la solución del compuesto obtenido en la etapa d anterior (10,5 g) en tetrahidrofurano, se añadió carboetoximetileno trifenil-fosforano (27 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se concentró, para obtener el compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 8%

en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (5,0 g). Masa (m/z): 350,28 ($M^+ + Na$)

Etapa f: Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-desoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)- α -D-gulofuranosa

5 Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (3 g) a la solución del compuesto obtenido en la etapa e anterior (12 g) en metanol (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó el residuo con acetato de etilo. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (12 g). Masa (m/z): 330,9 ($M^+ + 1$).

10 **Etapa g: Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-desoxi-3-(2-hidroxi-etil)- α -D-gulofuranosa**

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,37 g) en tetrahidrofurano (120 ml), se añadió una solución del compuesto obtenido en la etapa f anterior (12 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a -50°C . La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura de 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C . La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio (25 ml). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, el residuo se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (8,5 g).

20 **Etapa h: Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-desoxi-3-[2-(1,3-dioxol,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]- α -D-gulofuranosa**

Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa g anterior (8,5 g), trifenilfosfina (21,83 g) y ftalimida (6,73 g) se añadió en un matraz de fondo redondo y se secó en alto vacío durante 10 minutos. A continuación, se liberó el vacío en atmósfera de nitrógeno y se añadió tetrahidrofurano (100 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (12,625 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (8,5 g).

Etapa i: Síntesis de 3-desoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1,2-O-(isopropiliden)- α -D-gulofuranosa

35 Se añadió ácido perclórico al 30% (8,15 ml) a una solución del compuesto (0,8 g) obtenido en la etapa h anterior en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y, a continuación, se inactivó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla resultante. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 60% en hexano, para obtener 5,5 g del compuesto del título. Masa (m/z): 377,24 ($M^+ + 1$)

Etapa j: Síntesis de (5R)-3-desoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4,5-O-(1-metiletiliden)-L-arabino-pentodialdo-5,2-furanosa

45 A una solución del compuesto obtenido en etapa i anterior (5,5 g) en acetona (100 ml) se añadió una solución acuosa de peryodato de sodio (9,33 g en 100 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, a continuación, se filtró y se concentró. El residuo así obtenido se suspendió en agua destilada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, para obtener el compuesto del título (5,2 g).

50 **Etapa k: Síntesis de 2-(2-{{(3aR, 5S, 6R, 6aR)-5-[(E)-2-(4-bromofenil)etenil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

55 Se añadió gota a gota una solución de (4-bromobencil) trifenilfosfonio (13,3 g) en sulfóxido de dimetilo (10 ml) a la suspensión de hidruro de sodio (1 g de suspensión al 50%) en dimetilsulfóxido (20 ml) a 0°C . Después de 20 minutos, se añadió gota a gota una solución del compuesto obtenido en la etapa j anterior (6 g) en dimetilsulfóxido (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 40% en hexano, para obtener el compuesto del título (5,5 g). Masa (m/z): 499,10 ($M^+ + 1$)

65 **Etapa l: Síntesis de 2-(2-{{(3aR, 5S, 6R, 6aR)-5-[(E)-2-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)etenil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa k anterior (0,5 g), ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico (0,314 g),

tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,057 g) y carbonato de potasio (0,414 g) se secó en alto vacío durante 10 minutos. Se liberó el vacío en atmósfera de nitrógeno y se añadió dimetilformamida seca (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas, y, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,37 g). Masa (m/z): 527,23 ($M^+ + 1$)

Etapa m: Síntesis de 2-(2-((3aR, 5S, 6R, 6aR)-5-[2-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)etil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (100 g) a la solución del compuesto obtenido en la etapa l anterior (0,37 g) en acetato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 35 psi durante 1 hora en un aparato de Paar. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el residuo se lavó con metanol. El filtrado se concentró, para obtener el compuesto del título (0,28 g).

Etapa n: Síntesis de 2-(2-((2S, 3S, 4R, 5S)-2-[2-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)etil]-4,5-dihidroxitetrahidrofuran-3-il)etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una solución del compuesto obtenido en la etapa m anterior (0,28 g) en acetonitrilo (20 ml) y agua (2 ml), se añadió ácido perclórico al 30% (0,4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato sódico. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,418 g) en forma de masa en bruto, que se utilizó posteriormente sin purificación y caracterización.

Etapa o: Síntesis de ácido (2R, 3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-(formiloxi) pentanoico

Una solución de metaperyodato sódico (0,489 g en 5 ml de agua) se añadió a una solución del compuesto obtenido en la etapa n anterior (0,4 g) en un terc-butanol:tetrahidrofurano (5 ml: 5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y se añadió permanganato de potasio (0,033 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó en un evaporador rotatorio, el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,31 g) en forma de masa en bruto, que se utilizó posteriormente sin purificación y caracterización.

Etapa p: Síntesis de ácido (2R, 3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico

A una solución del compuesto obtenido en la etapa o anterior (0,31 g) en metanol (5 ml), se añadió carbonato de potasio (0,094 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se acidificó con hidrógeno sulfato de sodio y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía preparativa en capa fina utilizando metanol al 10% en diclorometano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,020 g). Masa (m/z): 476,07 ($M^+ + 1$)

$^1\text{HRMN}$ (CD_3OD): δ 7,72-7,64 (m, 4H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 5H), 3,68-3,61 (m, 3H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,55-2,49 (s, 1H), 2,32-2,30 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H).

Ejemplo 6: Síntesis de ácido (2S, 3S)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 208)

Etapa a: Síntesis de 5-O-[ter-butil(difenil)silil]-3-desoxi-1,2-O-isopropiliden-3-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]- α -L-ribofuranosa

Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa f del ejemplo 1 (20 g), trifenilfosfina (17,6 g) y 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (7,2 g) se secó en alto vacío en un matraz de fondo redondo durante 10 minutos. El vacío fue liberado en una atmósfera de nitrógeno y se añadió tetrahidrofurano (200 ml) a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (9,8 ml) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, y, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (22 g). Masa (m/z): 586,24 ($M^+ + 1$).

Etapa b: Síntesis de 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-3-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-a-L-ribofuranosa

5 A una solución del compuesto obtenido en la etapa a anterior (22 g) en tetrahidrofurano seco (200 ml) a 0°C, se añadió una solución de fluoruro de tetra-butilamonio 1M (75 ml). La mezcla resultante se agitó inicialmente a 0°C durante 1 hora y, a continuación, a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por
10 cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (6,5 g). Masa (m/z): 348,25 (M⁺ +1)

Etapa c: Síntesis de (5S)-3-desoxi-4,5-O-isopropilideno-3-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-D-ribo pentodialdo-5,2-furanosa

15 A la solución del compuesto obtenido en la etapa b anterior (6,5 g) en diclorometano seco (100 ml), enfriada a 0°C, se añadió reactivo de Dess-Martin periodinano (11,1 g). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato de sodio y carbonato de hidrógeno de sodio. Se añadió diclorometano a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener el compuesto del título (6,5 g).

20

Etapa d: Síntesis de 3-(2-((3aS, 5S, 6S, 6aS)-5-[(E)-2-(4-bromofenil)vinil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

25 A la suspensión de hidruro de sodio (0,979 g, 60% en aceite) en dimetilsulfóxido (60 ml), enfriada a 0°C, se añadió (4-bromobencil) tifenilfosfonio (14,5 g). Se añadió gota a gota el compuesto obtenido en la etapa c anterior (6,5 g) en tetrahidrofurano (60 ml) después de 20 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión
30 reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna, utilizando acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (4 g). Masa (m/z): 498,19 (M⁺ +1)

Etapa e: Síntesis de 3-(2-((3aS, 5S, 6S, 6aS)-5-[(E)-2-(4'-metoxibifenil-4-il)vinil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

35 Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa d anterior (1 g), ácido 4-metoxifenil borónico (0,61 g), tetrakis(trifenilfosfin) paladio (0) (0,232 g) y carbonato de potasio (0,832 g) se secó en alto vacío durante 10 minutos y se añadió dimetilformamida seca (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas, y, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua
40 y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,62 g). Masa (m/z): 526,41 (M⁺ +1)

Etapa f: Síntesis de 3-(2-((3aS, 5S, 6S, 6aS)-5-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)etil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro [2,3-d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

45 A la solución del compuesto obtenido en la etapa e anterior (0,62 g) en una mezcla disolvente de acetato de etilo (20 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,3 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato de Paar. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó el residuo con metanol. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (0,6 g).

50

Etapa g: Síntesis 3-(2-((2S, 3R, 4S, 5R)-4,5-dihidroxi-2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)etil]tetrahidrofuran-3-il)etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

55 Se añadió ácido perclórico (0,2 ml) a una solución del compuesto obtenido en la etapa f anterior (0,6 g) en acetonitrilo (50 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución de carbonato de hidrógeno de sodio. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,6 g).

60

Etapa h: Síntesis de ácido (2S, 3S)-3-(formiloxi)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) pentanoico

65 A una solución del compuesto obtenido en la etapa g anterior (0,6 g) en terc-butanol: tetrahidrofurano (7 ml: 7 ml) a

0°C, se añadió una solución de metaperyodato sódico (0,973 g en 7 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y se añadió permanganato de potasio (0,036 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,5 g).

Etapa i: Síntesis de ácido (2S, 3S)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico

Se añadió carbonato de potasio (0,151 g) a una solución del compuesto obtenido en la etapa h anterior (0,5 g) en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía preparativa en capa fina utilizando metanol al 10% en diclorometano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,008 g). Masa (m/z): 474,31 ($M^+ + 1$); $^1\text{HRMN}$ (CD_3OD): δ 8,32-7,87 (m, 5H), 7,50-7,42 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (br t, 1H), 3,0-1,8 (m, 7H).

Ejemplo 7: Síntesis de ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 209)

Etapa a: Síntesis de 4-(5-metilpiridin-2-il) benzaldehído

Una mezcla de 2-bromo-5-metilpiridina (2 g), ácido (4-formilfenil) borónico (3,5 g), tetrakis(trifenilfosfin) paladio (0) (0,672 g) y carbonato de potasio (4,8 g) se secó en alto vacío durante 10 minutos y se añadió dimetilformamida seca (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 6 horas, y, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (2,8 g). Masa (m/z): 198,20

Etapa b: Síntesis de (2E)-3-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil] prop-2-enoato de etilo

Se añadió fosfonoacetato de trietilo (3,82 g) a la suspensión de hidruro de sodio (0,682 g, 60% en aceite) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C. Después de 15 minutos, se añadió gota a gota una solución del compuesto obtenido en la etapa a anterior (2,8 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio en agua a la mezcla de reacción. El disolvente se evaporó y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida, para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (1,8 g).

Etapa c: Síntesis de 3-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]propanoato de etilo

Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,8 g) a la solución del compuesto obtenido en la etapa b anterior (1,8 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente y se suministró hidrógeno a una presión de 50 psi (aparato Paar) durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró, para obtener el compuesto del título (1,8 g).

Etapa d: Síntesis de 3-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]propan-1-ol

A la suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,424 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió una solución del compuesto obtenido en la etapa c anterior (2 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a -20°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -30°C y se añadió una solución saturada de sulfato de sodio a la misma temperatura. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó el residuo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente, para obtener el compuesto del título (1,2 g).

Etapa e: Síntesis de 3-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]propanal

A una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa d anterior (1,4 g) en diclorometano (20 ml), se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina N-óxido (9,6 mg) y bromuro de potasio (73,4 mg) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hipoclorito de sodio (13,7 ml, solución al 4%) de una vez a pH 8-9 (mantenido mediante la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio). La reacción se agitó durante 20 min a 0°C. La capa orgánica se separó y la capa

acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico en solución, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida para obtener el aldehído en bruto (0,9 g).

5 **Etapa f: Síntesis de 3-((3S, 4R)-3-((4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il)carbonil)-4-hidroxi-6-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]hexil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona**

10 En un matraz secado a la llama, se añadió 3-4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-4-oxobutil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (1,18 g) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (3,4 ml) en diclorometano (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10-15 minutos. Se añadió (-)-Esparteína (1,7 g) lentamente a la mezcla de reacción y se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se añadió lentamente una solución del compuesto obtenido en la etapa e anterior (0,65 g) en diclorometano (10 ml) y se continuó agitando a 0°C. Después de 3 horas, la reacción se inactivó con la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio y se añadió diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el aducto de aldol (0,56 g).

20 **Etapa g: Síntesis de ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico**

25 A una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa f anterior (0,2 g) en tetrahidrofurano: agua (3:1, 10 ml) a 0°C, se añadió solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30%, 0,16 ml), seguido de la adición de hidróxido de litio monohidratado (0,02 g) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando metanol al 3% en diclorometano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,035 g). Masa (m/z): 459,21 (M⁺ +1); ¹HRMN (CD₃OD): δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,05-7,70 (m, 6H), 7,27 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 4,40 a 4,0 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 1H), 2,80-2,40 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H).

35 Ejemplo 7A: Síntesis de 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^o 86)

Etapa a: Síntesis de (2E)-3-(4-bromofenil) prop-2-enoato de metilo

40 A una solución agitada de ácido 4-bromocinámico (16 g) en metanol (150 ml) se añadió cloruro de tionilo (30 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron a sequedad. El compuesto en bruto obtenido se utilizó como tal para la etapa siguiente.

Etapa b: Síntesis de (2E)-3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]prop-2-enoato de metilo

45 Se añadieron el compuesto obtenido en la etapa a anterior (7,5 g), piridina-2-metoxi-5-borónico (9,48 g), tetrakis(trifenilfosfin) paladio (0) (1,79 g) y carbonato de potasio (12,83 g) en dimetilformamida (60 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 20-30% en hexano, para obtener el compuesto del título (8,09 g).

Etapa c: Síntesis de 3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propanoato de metilo

55 A la solución del compuesto obtenido en la etapa b anterior (8,1 g) en una mezcla de acetato de etilo / metanol / tetrahidrofurano (~300 ml), paladio al 10% sobre carbón vegetal (1,6 g) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a una presión de 30 psi (aparato Paar) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título como sólido blanco, que se utilizó como tal para la siguiente etapa.

Etapa d: Síntesis de ácido 3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] propanoico

65 A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (2,28 g) en tetrahidrofurano (120 ml) se añadió el compuesto obtenido en la etapa c anterior (8 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de cloruro de amonio, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera y se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 20-30% en hexano, para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (5,1 g).

5 **Etapa e: Síntesis de 3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propanal**

A una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa d anterior (9,0 g) en diclorometano (90 ml), se añadieron 2,2,6,6,-tetrametilpiperidin N-oxilo (58,77 mg) y bromuro de potasio (447,57 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno.

10 Se añadió hipoclorito de sodio acuoso al 4% (3,497 g) de una vez a pH 8-9 (mantenido mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio). La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C. A continuación, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico en solución, agua y salmuera. Finalmente, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida, para obtener el aldehído en bruto (8,1 g), que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

15 **Etapa f: Síntesis de 3-((3S, 4S)-3-((4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il)carbonil)-4-hidroxi-6-[4-(5-metoxipiridin-2-il)fenil]hexil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona**

20 En un matraz seco a la llama se añadió 3-[4-((4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il)-4-oxobutil]-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (2,0 g) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (0,619 ml) en diclorometano (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10-15 minutos. Se añadió (-)-Esparteína (2,7 ml) lentamente a la mezcla de reacción y se agitó a 0°C durante 45 minutos. Una solución del compuesto obtenido en la etapa e anterior (1,34 g) en diclorometano (10 ml) se añadió lentamente y se continuó agitando a 0°C. Después de 3 horas, la reacción se inactivó con la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio y se añadió 25 diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el aducto de aldol (1,21 g).

30 **Etapa g: Síntesis de ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(5-metoxipiridin-2-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico**

35 A una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa f anterior (1,21 g) en tetrahidrofurano: agua (3:1, 15 ml) a 0°C, se añadió solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30%, 1,02 ml), seguido de la adición de hidróxido de litio monohidrato (114,5 mg) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta la terminación de la hidrólisis. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando metanol al 3% en diclorometano como 40 eluyente, para obtener el compuesto del título (0,61 g). Masa (m/z): 474,87 (M⁺ +1); ¹HRMN (400 MHz, MeOD): δ 8,32-8,30 (2H, m), 8,16-8,14 (1H, m), 8,4-8,3 (1H, m), 7,92-7,88 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, m, J = 8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 4,57-4,53 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,78-3,83 (1H, m), 2,83-2,80 (1H, m), 2,63-2,60 (1H, m), 2,52-2,49 (1H, m), 2,32-2,28 (2H, m), 1,80-1,76 (2H, m).

45 Ejemplo 7B: Síntesis de ácido (2S, 3R)-5-(2,4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 216)

Etapa a: Síntesis de (2E)-3-(4-bromofenil)prop-2-enoato de metilo

50 A una solución agitada de ácido 4-bromocinámico (16 g) en metanol (150 ml) se añadió cloruro de tionilo (30 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron a sequedad. El compuesto en bruto obtenido se utilizó como tal para la siguiente etapa.

55 **Etapa b: Síntesis de (2E)-3-(3',5'-difluorobifenil-4-il) prop-2-enoato de metilo**

60 Se añadieron el compuesto obtenido en la etapa a anterior (0,75 g), ácido 2,4-difluorofenil borónico (0,737 g), tetrakis(trifenilfosfin) paladio (0) (0,07 g) y carbonato de potasio (1,28 g) en dimetilformamida (6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 20-30% en hexano, para obtener el compuesto del título (0,810 g).

Etapa c: Síntesis de 3-(3',5'-difluorobifenil-4-il)propanoato de metilo

5 A la solución del compuesto obtenido en la etapa b anterior (0,79 g) en una mezcla de acetato de etilo (~10 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,2 g) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a una presión de 30 psi durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,77 g) como un sólido blanco, que se utilizó como tal para la siguiente etapa.

Etapa d: Síntesis de ácido 3-(3',5'-difluorobifenil-4-il) propanoico

10 A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (0,2 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió el compuesto obtenido en la etapa c anterior (0,77 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de cloruro de amonio, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 20-30% en hexano, para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (0,70 g).

Etapa e: Síntesis de 3-(3', 5'-difluorobifenil-4-il) propanal

20 A una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa d anterior (0,7 g) en diclorometano (10 ml), se añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidin N-oxilo (4,36 mg) y bromuro de potasio (33,32 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hipoclorito de sodio (6,5 ml, solución al 4%) de una vez a pH 8-9 (mantenido mediante la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio). La reacción se agitó durante 20 min a 0°C. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico en solución, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, para obtener el aldehído en bruto (0,57 g).

Etapa f: Síntesis de 3-[(2R, 3S)-2-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]carbonil]-5-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxpentil]-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

30 En un matraz secado a la llama, se añadió 3-{3-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxopropil}-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (0,25 g) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió tetracloruro de titanio (0,76 ml, solución 1M) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 10-15 minutos. Se añadió (-)-Esparteína (0,36 ml) lentamente a la mezcla de reacción y se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió lentamente una solución del compuesto obtenido en la etapa e anterior (0,187 g) en diclorometano (10 ml) y se continuó agitando a 0°C. Después de 3 horas, la reacción se inactivó con la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio y se añadió diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el aducto de aldol (0,24 g).

Etapa g: Síntesis de ácido (2S, 3R)-5-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico

45 A una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa f anterior (0,2 g) en tetrahidrofurano: agua (3:1, 10 ml) a 0°C, se añadió solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30%, 0,16 ml), seguido de la adición de hidróxido de litio monohidrato (19,53 mg) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta la terminación de la hidrólisis. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice usando 10% de metanol en diclorometano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,090 g). Masa (m/z): 466,06 (M⁺ +1); ¹HRMN (CD₃OD): δ 8,17-8,15 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 4,82-4,84 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,22-3,21 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 2H).

Ejemplo 7C: Síntesis de ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 217)

Etapa a: Síntesis de (2E)-3-(4-bromofenil)prop-2-enoato de metilo

60 A una solución agitada de ácido 4-bromocinámico (16 g) en metanol (150 ml) se añadió cloruro de tionilo (30 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron a sequedad. El compuesto en bruto obtenido se utilizó como tal para la etapa siguiente.

Etapa b: Síntesis de (2E)-3-(4'-fluorobifenil-4-il)prop-2-enoato de metilo

Se añadieron el compuesto obtenido en la etapa a anterior (0,75 g), ácido 4-fluorofenil borónico (0,65 g), tetrakis(trifenilfosfin) paladio (0) (0,07 g) y carbonato de potasio (1,28 g) en dimetilformamida (6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 20-30% en hexano, para obtener el compuesto del título (0,720 g).

Etapa c: Síntesis de 3-(4'-fluorobifenil-4-il) propanoato de metilo

A la solución del compuesto obtenido en la etapa b anterior (0,7 g) en una mezcla de acetato de etilo (~20 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,2 g) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a una presión de 30 psi (aparato de Paar) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,7 g) como un sólido blanco, que se utilizó como tal para la siguiente etapa.

Etapa d: Síntesis de ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-il) propanoico

A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (0,2 g) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió el compuesto obtenido en la etapa c anterior (0,7 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de cloruro de amonio, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 20-30% en hexano, para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (0,70 g).

Etapa e: Síntesis de 3-(4'-fluorobifenil-4-il)propanal

A una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa d anterior (0,7 g) en diclorometano (10 ml), se añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidina N-óxido (4,74 mg) y bromuro de potasio (36,05 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hipoclorito de sodio (0,28 g, solución al 4%) de una vez a pH 8-9 (mantenido mediante la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio). La reacción se agitó durante 20 min a 0°C. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico en solución, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, para obtener el aldehído en bruto (0,55 g).

Etapa f: Síntesis de 3-[(2R, 3S)-2-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]carbonil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-pentil]-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

En un matraz secado a la llama, se añadió 3-{3-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxopropil}-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (0,25 g) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (0,76 ml, solución 1M) y la mezcla de reacción se agitó durante 10-15 minutos. Se añadió (-)-Esparteína (0,36 ml) lentamente a la mezcla de reacción y se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió lentamente una solución del compuesto obtenido en la etapa e anterior (0,17 g) en diclorometano (10 ml) y se continuó agitando a 0°C. Después de 3 horas, la reacción se inactivó con la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio y se añadió diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente, para obtener el aducto de aldol (0,2 g).

Etapa g: Síntesis de ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico

A una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa f anterior (0,18 g) en tetrahidrofurano: agua (3:1, 10 ml) a 0°C, se añadió una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30%, 0,15 ml), seguido de la adición de hidróxido de litio monohidrato (17,6 mg) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta la terminación de la hidrólisis. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando metanol al 10% en diclorometano como eluyente, para obtener el compuesto del título (0,075 g). Masa (m/z): 448,07 (M⁺ +1); ¹HRMN (CD₃OD): δ 8,25-8,30 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,15-8,12 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,05-8,00 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,89-7,85 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,47-7,45 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,28-7,26 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,30-7,25 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,15-7,11 (t, 2H, J = 8 Hz), 4,81-4,79 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,92-2,90

(m, 1H), 2,75-2,73 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon empleando procedimientos tal como se indica en los ejemplos 1 a 7C descritos anteriormente:

- 5 Los compuestos números 1 a 81, 86-88, 90-95, 97-119, 121-142, 144-203, 211-213 y 226-232 se prepararon según el ejemplo 1; los compuestos números 82-83 se prepararon según el ejemplo 2; los compuestos números 84-85 y 204 se prepararon según el ejemplo 3; los compuestos números 89 y 96 se prepararon según el ejemplo 4; los compuestos números 120 y 205-207 se prepararon según el ejemplo 5; los compuestos números 143 y 208 se prepararon según el ejemplo 6, y los compuestos números 86, 209-210 y 214-225 se prepararon según el ejemplo 7.
- 10 Los compuestos específicos, adecuados para su uso, preparados en la presente invención, se enumeran a continuación:
- 15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) pentanoico (Compuesto N° 1), masa (m/z): 446,0 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-terc-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 2), masa (m/z): 531,09 ($M^+ + 1$);
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 3), masa (m/z): 458,82 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 4),
- 25 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 5), masa (m/z): 479,70 ($M^+ + 1$);
- 30 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 6), masa (m/z): 458,94 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 7), masa (m/z): 472,87 ($M^+ + 1$);
- 35 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 8),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 9), masa (m/z): 461,87 ($M^+ + 1$);
- 40 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 10), masa (m/z): 473,79 ($M^+ + 1$);
- 45 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 11), masa (m/z): 493,81 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 12), masa (m/z): 479,77 ($M^+ + 1$);
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 13), masa (m/z): 473,86 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 14), masa (m/z): 510,66 ($M^+ - 18$);
- 55 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 15), masa (m/z): 496,10 ($M^+ + 1$);
- 60 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-terc-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 16), masa (m/z): 536,11 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-terc-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 17), masa (m/z): 530,19 ($M^+ + 1$);
- 65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico

- (Compuesto Nº 18), masa (m/z): 512,04 ($M^+ + 1$);
- 5 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-terc-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 19), masa (m/z): 518,14 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-terc-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 20), masa (m/z): 534,09 (M^+);
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 21), masa (m/z): 512,08 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto Nº 22), masa (m/z): 458,14 ($M^+ + 1$);
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 23), masa (m/z): 492,07 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-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 24), masa (m/z): 489,11 ($M^+ + 1$);
- 20 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 25), masa (m/z): 458,14 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 26), masa (m/z): 472,15 ($M^+ + 1$);
- 25 ácido (2S, 3R)-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 27), masa (m/z): 492,08 ($M^+ + 1$);
- 30 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 28), masa (m/z): 478,09 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) pentanoico (Compuesto Nº 29), masa (m/z): 446,12 ($M^+ + 1$);
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil] pentanoico (Compuesto Nº 30), masa (m/z): 448,25 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-piridin-3-ilfenil) pentanoico (Compuesto Nº 31), masa (m/z): 445,23 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 32), masa (m/z): 502,19 ($M^+ + 1$);
- 45 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil]-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 33), masa (m/z): 489,0 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 34), masa (m/z): 473,0 ($M^+ + 1$);
- 50 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 35), masa (m/z): 448,0 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 36), masa (m/z): 505,0 ($M^+ + 1$);
- 55 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto Nº 37), masa (m/z): 509,0 ($M^+ + 1$);
- 60 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto Nº 38), masa (m/z): 582,0 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto Nº 39), masa (m/z): 511,0 ($M^+ + 1$);
- 65 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil]

- pentanoico (Compuesto N° 40), masa (m/z): 493,3 ($M^+ + 1$);
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 41), masa (m/z): 489,0 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il] etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 42), masa (m/z): 582,0 ($M^+ + 1$);
- 10 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 43), masa (m/z): 519,0 ($M^+ + 23$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 44), masa (m/z): 490,0 ($M^+ + 1$);
- 15 ácido (2S, 3R)-5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 45), masa (m/z): 444,0 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 46), masa (m/z): 476,0 ($M^+ + 1$);
- 20 ácido (2S, 3R)-5-(3,3'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 47), masa (m/z): 510,0 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 48), masa (m/z): 502,0 ($M^+ + 1$);
- 25 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 49), masa (m/z): 458,0 ($M^+ + 23$);
- 30 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 50), masa (m/z): 493,0 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 51), masa (m/z): 498,0 ($M^+ + 23$);
- 35 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 52), masa (m/z): 490,0 ($M^+ + 1$);
- 40 ácido (2S, 3R)-5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 53), masa (m/z): 444,0 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 54), masa (m/z): 489,34 ($M^+ + 1$);
- 45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 55), masa (m/z): 493,16 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 56), masa (m/z): 496,13 ($M^+ + 1$);
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il] pentanoico (Compuesto N° 57), masa (m/z): 475,13 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil]-5-(3-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 58), masa (m/z): 492,13 ($M^+ + 1$);
- 55 ácido (2S, 3R)-5-[6-(4-clorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 59), masa (m/z): 479,12 ($M^+ + 1$);
- 60 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 60), masa (m/z): 476,16 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(4-clorofenil)-2-tienil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 61), masa (m/z): 484,0 ($M^+ + 1$);
- 65 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3 -il)-2-tienil] pentanoico

- (Compuesto Nº 62), masa (m/z): 481,0 ($M^+ + 1$);
- 5 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil} pentanoico (Compuesto Nº 63), masa (m/z): 518,0 ($M^+ + 1$);
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-tienil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 64), masa (m/z): 498,0 ($M^+ + 1$);
- 15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 65), masa (m/z): 526,0 ($M^+ + 1$);
- 20 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 66), masa (m/z): 526,0 ($M^+ + 1$);
- 25 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto Nº 67), masa (m/z): 492,0 ($M^+ + 1$);
- 30 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 68), masa (m/z): 542,29 ($M^+ + 1$);
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 69), masa (m/z): 548,54 ($M^+ + 1$);
- 40 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[2-fluoro-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 70), masa (m/z): 493,30 ($M^+ + 1$);
- 45 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-4-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 71), masa (m/z): 495,72 ($M^+ + 1$);
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 72), masa (m/z): 530,13 ($M^+ + 1$);
- 55 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4-fluoro-3-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 73), masa (m/z): 493,37 ($M^+ + 1$);
- 60 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 74), masa (m/z): 496,26 ($M^+ + 1$);
- 65 ácido (2S, 3R)-5-(3',6-difluoro-4'-metoxibifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 75), masa (m/z): 509,77 ($M^+ + 1$);
- 70 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto Nº 76), masa (m/z): 492,56 ($M^+ + 1$);
- 75 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 77), masa (m/z): 480,0 ($M^+ + 1$);
- 80 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 78), masa (m/z): 462,19 ($M^+ + 1$);
- 85 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 79), masa (m/z): 546,32 ($M^+ + 1$);
- 90 ácido (2S, 3R)-2-[2-(4-fluoro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 80), masa (m/z): 529,25 ($M^+ + 1$);
- 95 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto Nº 81), masa (m/z): 498,27 ($M^+ + 1$);
- 100 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenilpentanoico (Compuesto Nº 82), masa (m/z): 368,0 ($M^+ + 1$);
- 105 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-fenilpentanoico (Compuesto Nº 83), masa (m/z): 368,07 ($M^+ + 1$);
- 110 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4(trifluorometil)fenil] pentanoico

ES 2 397 284 T3

- (Compuesto Nº 84), masa (m/z): 458,0 ($M^+ +23$)
- 5 ácido (2S, 3R)-5-(4-terc-butilfenil)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 85), masa (m/z): 424,0 ($M^+ +1$)
- 10 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 Nº 86), masa (m/z): 474,87 ($M^+ +1$);
- 15 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 87), masa (m/z): 478,09 ($M^+ +1$);
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 88), masa (m/z): 474,88 ($M^+ +1$);
- 25 ácido (2R, 3R)-5-(4'-clorofenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 89), masa (m/z): 478,2 ($M^+ +1$);
- 30 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 90), masa (m/z): 462,32 ($M^+ +1$);
- 35 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 91), masa (m/z): 478,38 ($M^+ +1$);
- 40 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 92), masa (m/z): 514,20 ($M^+ +1$);
- 45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto Nº 93), masa (m/z): 508,29 ($M^+ +1$);
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 94),
- 55 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 95), masa (m/z): 493,37 ($M^+ +1$);
- 60 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)etil] pentanoico (Compuesto Nº 96), masa (m/z): 474,87 ($M^+ +1$);
- 65 ácido (2S, 3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 97), masa (m/z): 480,13 ($M^+ +1$);
- 70 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 98), masa (m/z): 482,15 ($M^+ +1$);
- 75 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 99), masa (m/z): 482,15 ($M^+ +1$);
- 80 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-isopropil-4-il) pentanoico (Compuesto Nº 100), masa (m/z): 486,18 ($M^+ +1$);
- 85 ácido (2S, 3R)-5-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 101), masa (m/z): 496,12 ($M^+ +1$);
- 90 ácido (2S, 3R)-5-(4'-butilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 102), masa (m/z): 500,42 ($M^+ +1$);
- 95 ácido (2S, 3R)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 103), masa (m/z): 462,32 ($M^+ +1$);
- 100 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 104), masa (m/z): 466,31 ($M^+ +1$);
- 105 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 105), masa (m/z): 462,38 ($M^+ +1$);
- 110 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il]

- pentanoico (Compuesto N° 106), masa (m/z): 513,35 ($M^+ + 1$);
- 5 ácido (2S, 3R)-5-[6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 107), masa (m/z): 481,32 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[6-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 108), masa (m/z): 497,30 ($M^+ + 1$);
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 109), masa (m/z): 463,35 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(3-fluoro-4-metilfenil)piridin-3-il]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 110), masa (m/z): 477,34 ($M^+ + 1$);
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pentanoico (Compuesto N° 111), masa (m/z): 482,38 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(8-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pentanoico (Compuesto N° 112),
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pentanoico (Compuesto N° 113), masa (m/z): 484,39 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanoico (Compuesto N° 114), masa (m/z): 542,36 ($M^+ + 1$);
- 25 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto N° 115), masa (m/z): masa (m/z): 472,12 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto N° 116), masa (m/z): 476,23 ($M^+ + 1$);
- 30 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto N° 117), masa (m/z): 494,24 ($M^+ + 1$);
- 35 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]pentanoico (Compuesto N° 118), masa (m/z): 473,28 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto N° 119), masa (m/z): 516,28 ($M^+ + 1$);
- 40 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° 120), masa (m/z): 474,87 ($M^+ + 1$);
- 45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)pentanoico (Compuesto N° 121), masa (m/z): 510,23 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)pentanoico (Compuesto N° 122), masa (m/z): 510,23 ($M^+ + 1$);
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)pentanoico (Compuesto N° 123), masa (m/z): 512,31 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto N° 124), masa (m/z): 490,30 ($M^+ + 1$);
- 55 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto N° 125), masa (m/z): 504,33 ($M^+ + 1$);
- 60 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)pentanoico (Compuesto N° 126), masa (m/z): 510,23 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto N° 127), masa (m/z): 492,26 ($M^+ + 1$);
- 65 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico

ES 2 397 284 T3

- (Compuesto Nº 128), masa (m/z): 510,30 ($M^+ + 1$);
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 129), masa (m/z): 504,38 ($M^+ + 1$);
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto Nº 130), masa (m/z): 547,29 ($M^+ + 1$);
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto Nº 131), masa (m/z): 549,30 ($M^+ + 1$);
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto Nº 132), masa (m/z): 547,29 ($M^+ + 1$);
- 25 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto Nº 133), masa (m/z): 527,40 ($M^+ + 1$);
- 30 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto Nº 134), masa (m/z): 531,36 ($M^+ + 1$);
- 35 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto Nº 135), masa (m/z): 488,34 ($M^+ + 1$);
- 40 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 136), masa (m/z): 494,33 ($M^+ + 1$);
- 45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto Nº 137), masa (m/z): 494,33 ($M^+ + 1$);
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-pentanoico (Compuesto Nº 138), masa (m/z): 476,30 ($M^+ + 1$);
- 55 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 139), masa (m/z): 496,30 ($M^+ + 1$);
- 60 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 140), masa (m/z): 476,35 ($M^+ + 1$);
- 65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 141),
- 70 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 142), masa (m/z): 490,34 ($M^+ + 1$);
- 75 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 Nº 143), masa (m/z): 475,21 ($M^+ + 1$);
- 80 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 144), masa (m/z): 512,32 ($M^+ + 1$);
- 85 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 145), masa (m/z): 514,37 ($M^+ + 1$);
- 90 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 146), masa (m/z): 506,38 ($M^+ + 1$);
- 95 ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 147), masa (m/z): 532,38 ($M^+ + 1$);
- 100 ácido (2S, 3R)-5-[4-(6-cloropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 148), masa (m/z): 479,36 ($M^+ + 1$);
- 105 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 149), masa (m/z): 542,11 ($M^+ + 1$);
- 110 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]

ES 2 397 284 T3

- pentanoico (Compuesto N° 150), masa (m/z): 542,11 ($M^+ + 1$);
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 151), masa (m/z): 488,09 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 152), masa (m/z): 504,06 ($M^+ + 1$);
- 10 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 153), masa (m/z): 493,01 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 154), masa (m/z): 523,02 ($M^+ + 1$);
- 15 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 155), masa (m/z): 511,04 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 156), masa (m/z): 507,05 ($M^+ + 1$);
- 20 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 157), masa (m/z): 507,05 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 158), masa (m/z): 504,09 ($M^+ + 1$);
- 25 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 159), masa (m/z): 508,03 ($M^+ + 1$);
- 30 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 160), masa (m/z): 505,11 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 161), masa (m/z): 510,04 ($M^+ + 1$);
- 35 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 162), masa (m/z): 505,11 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 163), masa (m/z): 526,95 ($M^+ + 1$);
- 40 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 164), masa (m/z): 529,00 ($M^+ + 1$);
- 45 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 165), masa (m/z): 507,03 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 166), masa (m/z): 476,01 ($M^+ + 1$);
- 50 (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 167), masa (m/z): 489,05 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 168), masa (m/z): 488,06 ($M^+ + 1$);
- 55 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 169), masa (m/z): 472,03 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 170), masa (m/z): 491,98 ($M^+ + 1$);
- 60 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 171), masa (m/z): 492,00 ($M^+ + 1$);
- 65 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico

- (Compuesto N° 172), masa (m/z): 509,98 ($M^+ + 1$);
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 173), masa (m/z): 557,99 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 174), masa (m/z): 506,04 ($M^+ + 1$);
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 175), masa (m/z): 526,91 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tienil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 176),
- 15 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil] pentanoico (Compuesto N° 177), masa (m/z): 523,01 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 178),
- 20 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 179), masa (m/z): 489,07 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[4-(2-cloropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 180), masa (m/z): 508,99 ($M^+ + 1$);
- 25 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 181), masa (m/z): 493,19 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 182), masa (m/z): 496,17 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 183), masa (m/z): 498,15 ($M^+ + 1$);
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 184), masa (m/z): 492,16 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 185), masa (m/z): 476,13 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 186), masa (m/z): 480,08 ($M^+ + 1$);
- 45 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-12,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 187), masa (m/z): 480,15 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 188), masa (m/z): 500,07 ($M^+ + 1$);
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 189), masa (m/z): 500,13 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 190), masa (m/z): 484,15 ($M^+ + 1$);
- 55 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 191), masa (m/z): 502,16 ($M^+ + 1$);
- 60 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 192), masa (m/z): 507,22 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 193),
- 65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]

- pentanoico (Compuesto N° 194), masa (m/z): 506,12 ($M^+ + 1$);
- 5 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 195), masa (m/z): 476,18 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 196), masa (m/z): 465,26 ($M^+ + 1$);
- 10 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 197) masa (m/z): 445,25 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-[4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il]etil] pentanoico (Compuesto N°198), masa (m/z): 543,22 ($M^+ + 1$);
- 15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 199), masa (m/z): 474,25 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il) etil] pentanoico (Compuesto N° 200), masa (m/z): 454,24 ($M^+ + 1$);
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 201), masa (m/z): 495,27 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(2,4-dioxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 202), masa (m/z): 491,17 ($M^+ + 1$);
- 25 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 203), masa (m/z): 470,12 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-[2(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 204), masa (m/z): 420,06 ($M^+ + 1$);
- 30 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 205), masa (m/z): 476,07 ($M^+ + 1$);
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 206), masa (m/z): 462,03 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 207), masa (m/z): 480,03 ($M^+ + 1$);
- 40 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 208), masa (m/z): 474,31 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 209), masa (m/z): 459,21 ($M^+ + 1$);
- 45 ácido (2S, 3R)-5-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 210), masa (m/z): 463,17 ($M^+ + 1$);
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3 hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 211), masa (m/z): 530,33 ($M^+ + 1$);
- ácido (2R, 3S)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 212), masa (m/z): 492,29 ($M^+ + 1$);
- 55 ácido (2R, 3S)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 213), masa (m/z): 490,34 ($M^+ + 1$);
- ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 214),
- 60 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 215), masa (m/z): 498,09 ($M^+ + 1$);
- 65 ácido (2S, 3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto

Nº 216), masa (m/z): 466,06 ($M^+ + 1$);

ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto Nº 217), masa (m/z): 448,07 ($M^+ + 1$);

5 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto Nº 218), masa (m/z): 478,22 ($M^+ + 1$);

10 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto Nº 219), masa (m/z): 462,23 ($M^+ + 1$);

ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto Nº 220), masa (m/z): 461,23 ($M^+ + 1$);

15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) metil] pentanoico (Compuesto Nº 221), masa (m/z): 444,24 ($M^+ + 1$);

ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto Nº 222), masa (m/z): 514,14 ($M^+ + 1$);

20 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto Nº 223), masa (m/z): 445,18 ($M^+ + 1$);

25 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto Nº 224), masa (m/z): 464,18 ($M^+ + 1$);

ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto Nº 225), masa (m/z): 466,20 ($M^+ + 1$);

30 ácido (2R, 3S)-5-[4-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 226), masa (m/z): 461,23 ($M^+ + 1$);

ácido (2R, 3S)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-{2-(4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 227), masa (m/z): 526,16 ($M^+ + 1$);

35 ácido (2R, 3S)-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 228), masa (m/z): 490,17 ($M^+ + 1$);

40 ácido (2R, 3S)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto Nº 229), masa (m/z): 517,06 ($M^+ + 1$);

ácido (2R, 3R)-2-[2-(8-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto Nº 230), masa (m/z): 509,17 ($M^+ + 1$);

45 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(2,4-dioxo-2H-1,3-benzoazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto Nº 231), masa (m/z): 493,93 ($M^+ + 1$);

ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-(2-[(2-hidroxifenil) carbonilo] amino) etil pentanoico (Compuesto Nº 232), masa (m/z): 468,14 ($M^+ + 1$);

50

Ejemplos: Ensayo de metaloproteinasas de matriz (MMP)

Se prepararon las nuevas entidades químicas preparadas según la presente invención y los estándares correspondientes utilizados en la presente invención (stock 10 mM) en DMSO al 100% y se realizaron diluciones posteriores en DMSO 50%-TCNB 50% (Tris50 mM, CaCl_2 10 mM, NaCl 150 mM, Brij-35 al 0,05%, pH 7,5). Se añadió 1 μl del compuesto y 88 μl de TCNB a los pocillos de la placa de 96 pocillos para conseguir la concentración final deseada de NCE (la concentración final de DMSO no debe exceder de 0,5%). Se añadió 1 μl de MMP recombinante activada a cada pocillo (20-100 ng/100 μl de mezcla de reacción), excepto en el "pocillo negativo." (Las enzimas MMP-1, 9 y 14 requieren activación previa. Para esto, la enzima suministrada se incubó con ya sea APMA, concentración final de 1 mM, durante un período 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 μM (ES001: se diluyeron alícuotas en TCNB recién preparado; stock: 2 mM) y se monitorizó el aumento de la fluorescencia a 320 nm de longitud de onda de excitación, seguido por la emisión a 405 nm durante 25-30 ciclos. El aumento de la fluorescencia (RFU) se calculó para los pocillos positivos, negativos y NCE/estándares. El porcentaje de inhibición en comparación con los controles y se calcularon los valores de IC_{50} , determinados utilizando el programa Graph-prism.

La presente invención se refiere a compuestos que actúan como inhibidores duales MMP-9/12, que tienen perfiles deseables de actividad y propiedades beneficiosas de potencia, selectividad y/o farmacocinéticas.

5 En particular, los compuestos descritos en la presente memoria muestran actividad en los ensayos de MMP9 de $\leq 0,02$ nM a aproximadamente 40 μ M, o de $\leq 0,02$ nM a aproximadamente 200 nM, o de $\leq 0,02$ nM a aproximadamente 20 nM, o de $\leq 0,02$ nM a aproximadamente 1,0 nM, o de $\leq 0,02$ nM a aproximadamente 0,3 nM. Los compuestos descritos en el presente documento muestran actividad en los ensayos de MMP12 de $\leq 0,02$ nM a aproximadamente 3,8 μ M, o de $\leq 0,02$ nM a aproximadamente 200 nM, o de $\leq 0,02$ nM a aproximadamente 20 nM, o de $\leq 0,02$ nM a aproximadamente 1,0 nM, o de $\leq 0,02$ nM a aproximadamente 0,3 nM. Los compuestos en particular ensayados (Números 2-28, 30, 32-43, 46, 50-51, 55-58, 60-61, 63, 65-69, 76, 79-80, 86-89, 93-96, 98, 106-107, 113-122, 126, 130-132, 134, 136-138, 143-144, 148-150, 155, 157, 159, 173-175, 177, 179, 181-182, 184-186, 190, 192-195, 198 y 210-211) mostraron actividad en ensayos de MMP1 de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10 μ M, por ejemplo desde aproximadamente 100 nM a aproximadamente 5 μ M, o de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 2 μ M, o de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 μ M, lo que indica que los compuestos de la presente invención puede ser selectivos de MMP-1 \geq de 100 veces.

Ensayo *in vivo* de LPS inducido en modelo de neutrofilia en ratas

20 Se trataron ratas Wistar machos con vehículo / NEQ (nuevas entidades químicas) o el fármaco estándar y 2 horas después fueron desafiados con lipopolisacárido (LPS) en tampón fosfato salino (PBS), por vía oro-intraqueal (400 μ L de 50 μ g/ml). Los animales de control negativo recibieron solamente PBS. Se realizó una instilación intraqueal con anestesia de ketamina y xilazina. Dos horas después del desafío con LPS, se sacrificaron las ratas y se realizó un lavado broncoalveolar (BAL). Se llevó a cabo la TLC, DLC se hizo para enumerar el recuento de neutrófilos en el fluido del BAL y los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición utilizando la fórmula siguiente

NeuLPS - NeuTEST

30 % de inhibición = ----- x 100

NeuLPS - NeuPBS

en la que ,

35 NeuLPS = recuento de neutrófilos en el grupo desafiado con LPS y tratado con vehículo
 NeuTEST = recuento de neutrófilos en el grupo tratado con una dosis dada del compuesto de ensayo
 NeuPBS = recuento de neutrófilos en el grupo tratado con vehículo desafiado con PBS

Evaluación de la solubilidad

Solubilidad de equilibrio:

45 El perfil de solubilidad-pH de un compuesto se determina a 37°C en un medio acuoso con un pH en el intervalo de 1-7,5. Se evalúan un número suficiente de condiciones de pH para definir con precisión el perfil de solubilidad-pH. Se consideran adecuadas soluciones tampón estándar descritas en la USP para su utilización en los estudios de solubilidad.

50 El compuesto se pesó y se transfirió a los matraces. Se añadieron los medios a cada matraz cónico, el matraz se selló con un tapón y una película de parafina. El volumen añadido depende del volumen requerido para el análisis del contenido del compuesto. El pH de la solución se midió después de la adición del compuesto. El matraz se observó de forma intermitente. Si la sustancia fármaco está completamente disuelto, se añade una cantidad adicional del compuesto hasta la saturación (se observa residuo no disuelto) y se mide el pH. Los matraces se retiran del baño de agua después que se logra el equilibrio. La solución saturada se filtra a través de un filtro de membrana de 0,45 μ m y las muestras se analizan para estimar el contenido del compuesto de ensayo.

Ensayos farmacocinéticos de cribado para determinar inhibidores de metaloproteinasa de la matriz (MMP 9/12)

Aclaramiento intrínseco:

60 El aclaramiento intrínseco (o estabilidad de metabolismo) se evalúa mediante la estimación de la tasa de descomposición inicial del compuesto original en una matriz biológica adecuada, tal como microsomas hepáticos humanos.

65 La reacción estudio consiste en un sistema sistema de regeneración de de NADPH y se añadieron microsomas de hígado de distintas especies de interés (humanos, de rata, de perro, de ratón), en tampón a una concentración de

5 0,5 mg/ml. Después de una preincubación corta, la reacción metabólica se inició mediante la adición de 5 µL del stock de sustrato (100 µM), para obtener una concentración final de 0,5 µM en la reacción. Se extrajeron alícuotas periódicas cada tres minutos hasta 30 minutos, se inactivaron y se calculó la concentración del compuesto de ensayo por LCMS. La velocidad de desaparición se calculó como la pendiente de primer orden del gráfico de % inicial restante vs tiempo. La velocidad de desintegración se normalizó a unidad de concentración del compuesto de ensayo y proteína y se extrapoló a 1 g de hígado mediante la utilización de factores de escala (52,5 mg de proteína microsomal CYP por gramo de hígado).

10 **Glucuronidación *in vitro*:**

Un ensayo comparativo en forma de aclaramiento intrínseco (ver arriba) con la adición de ácido glucurónico y alametacina para comparar principalmente la desaparición inicial debido a la glucuronidación. Se expresa como velocidad de aclaramiento y se normaliza por gramo de hígado.

15 **Unión a proteína de plasma:**

Se evaluó mediante el método de diálisis de equilibrio, en el que se calcula el compuesto no unido que se difunde a través de una membrana semipermeable y se equilibra con tampón de fosfato (pH 7,4), y se resta del total de fármaco en el plasma para determinar el porcentaje unido.

20 Las membranas de diálisis de equilibrio se remojan durante toda la noche y se prepara el conjunto. El fármaco de ensayo se añade al plasma (100 y 1000 ng/ml) y se incuba a 37°C y se transfiere al aparato de equilibrio con plasma añadido en un compartimiento y tampón en el otro. La unidad se hace girar a rpm constante a 37°C durante cuatro horas para permitir que el compuesto no unido sea dializado y distribuido a la cámara que contiene tampón.

25 Después de cuatro horas, el plasma y el tampón se extraen de los compartimentos respectivos, y se calcula las concentraciones del compuesto de ensayo. El porcentaje unido se calcula a partir de las concentraciones del compuesto de ensayo.

30 Los métodos alternativos incluyen el método de ultrafiltración, en el que el compuesto en plasma (100 y 1000 ng/ml) se filtra con filtros Centricon (Millipore), que tiene un peso molecular de corte de (30000 DA) para preparar el retenido y el ultrafiltrado. El compuesto de ensayo se calcula en ambos y se calcula el porcentaje unido.

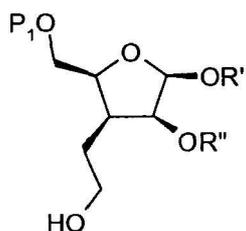
REIVINDICACIONES

1. Auxiliar quiral que es (4S)-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona.

5 2. Uso de un auxiliar quiral, según la reivindicación 1, en reacciones de transformación de síntesis química seleccionadas entre condensación de aldol asimétrica, alquilación estereoselectiva, reacción de Diels-Alder estereoselectiva, reacciones de Michael estereoselectivas, reacciones de diferenciación estereoselectivas de grupos enantiotópicos en moléculas que tienen centros proquirales.

10 3. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XX que comprende:

a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIIa



15

Fórmula VIIIa

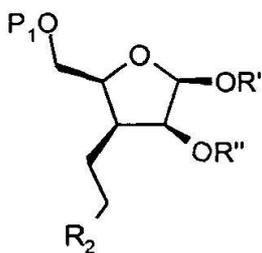
con un compuesto de fórmula IX

20

R₂-H

Fórmula IX

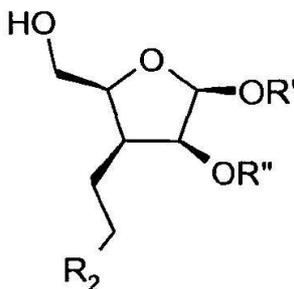
para obtener un compuesto de fórmula X;



25

Fórmula X

b. desproteger el compuesto de fórmula X para obtener un compuesto de fórmula XI

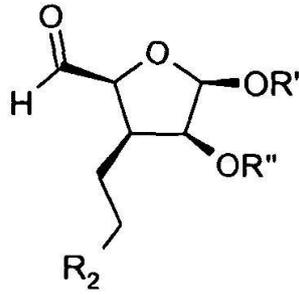


30

Fórmula XI

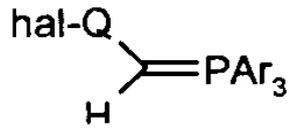
c. oxidar el compuesto de fórmula XI para obtener un compuesto de fórmula XII

35



Fórmula XII

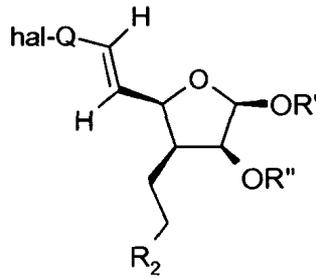
- 5 d. hacer reaccionar el compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XIII,



Fórmula XIII

10

- para obtener un compuesto de fórmula XIV;



Fórmula XIV

15

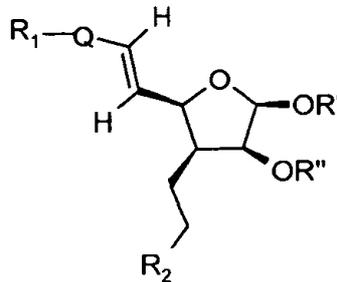
- e. hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIV con un compuesto de fórmula XV



Fórmula XV

20

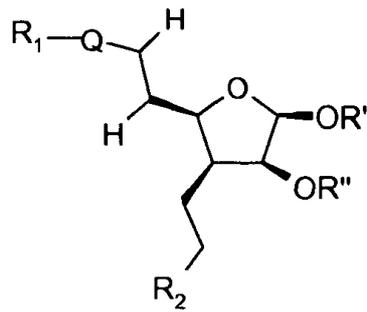
- para obtener un compuesto de fórmula XVI;



Fórmula XVI

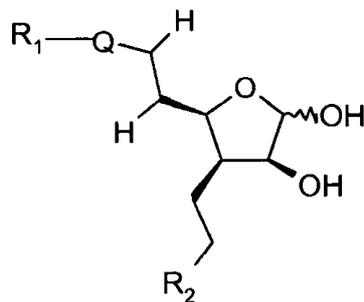
25

- f. hidrogenar un compuesto de fórmula XVI para obtener un compuesto de fórmula XVII



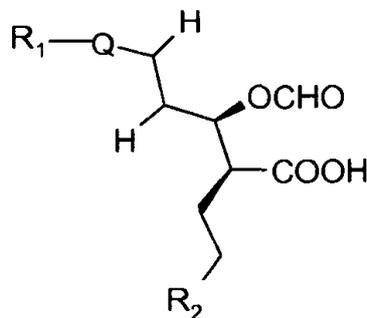
Fórmula XVII

- 5 g. desproteger el compuesto de fórmula XVII para obtener un compuesto de fórmula XVIII;



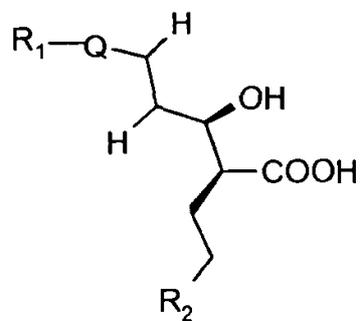
Fórmula XVIII

- 10 h. convertir el compuesto de fórmula XVIII en un compuesto de fórmula XIX; y



Fórmula XIX

- 15 i. desformilar el compuesto de fórmula XIX para obtener el compuesto de fórmula XX.



Fórmula XX

20

en las que:

25 P₁ es un grupo protector de sililo;

R' y R" forman juntos un grupo protector de acetal;
 R₂ es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N;
 hal es Cl, Br ó I;
 Ar es fenilo;

5 Q es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos; y
 R₁ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alquenoiloxi o alquinoiloxi.

4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que los compuestos de fórmula XX se selecciona entre:

- 10 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) pentanoico (Compuesto N° 1),
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-terc-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 2),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 3),
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 4),
- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 5),
- 25 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 6),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 7),
- 30 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 8),
- 35 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 9),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 10),
- 40 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 11),
- 45 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 12),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 13),
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 14),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 15),
- 55 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-terc-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 16),
- 60 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-ter-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 17),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 18),
- 65 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-ter-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 19),

ES 2 397 284 T3

- ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-ter-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 20),
- 5 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 21),
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 22),
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 23),
- 20 ácido (2S, 3R)-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 N° 24),
- 25 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 25),
- 30 ácido (2S, 3R)-5-(4'-etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 26),
- 35 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 27),
- 40 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 28),
- 45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) pentanoico (Compuesto N° 29),
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil] pentanoico (Compuesto N° 30),
- 55 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-piridin-3-ilfenil) pentanoico (Compuesto N° 31),
- 60 ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 32),
- 65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil]-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 33),
- 70 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 34),
- 75 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 35),
- 80 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 36),
- 85 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto N° 37),
- 90 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il] etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto N° 38),
- 95 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto N° 39),
- 100 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] pentanoico (Compuesto N° 40),
- 105 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 41),

- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il] etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 42),
- 5 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 43),
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 44),
- 15 ácido (2S, 3R)-5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 45),
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 46),
- 25 ácido (2S, 3R)-5-(3,3'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 47),
- 30 ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 48),
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 49),
- 40 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 50),
- 45 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 51),
- 50 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 52),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 53),
- 60 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 54),
- 65 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 55),
- 70 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 56),
- 75 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il] pentanoico (Compuesto N° 57),
- 80 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil]-5-(3-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 58),
- 85 ácido (2S, 3R)-5-[6-(4-clorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 59),
- 90 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 60),
- 95 ácido (2S, 3R)-5-[4-(4-clorofenil)-2-tienil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 61),
- 100 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-tienil] pentanoico (Compuesto N° 62),
- 105 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil} pentanoico (Compuesto N° 63),
- 110 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-tienil]-3-

- hidroxipentanoico (Compuesto N° 64),
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 65),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 66),
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 67),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 68),
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 69),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[2-fluoro-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 70),
- 20 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-4-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 71),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 72),
- 25 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[4-fluoro-3-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 73),
- 30 ácido (2S, 3R)-5-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 74),
- ácido (2S, 3R)-5-(3',6-difluoro-4'-metoxibifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 75),
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 76),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 77),
- 40 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 78),
- 45 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 79),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(4-fluoro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 80),
- 50 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 81),
- 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° 86),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 87),
- 60 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 88),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 90),
- 65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]

- pentanoico (Compuesto N° 91),
- 5 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 92),
- 10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 93),
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 94),
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 95),
- 25 ácido (2S, 3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 97),
- 30 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 98),
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 99),
- 40 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-isopropil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 100),
- 45 ácido (2S, 3R)-5-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 101),
- 50 ácido (2S, 3R)-5-(4'-butilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 102),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 103),
- 60 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 104),
- 65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 105),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 106),
- ácido (2S, 3R)-5-[6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 107),
- ácido (2S, 3R)-5-[6-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 108),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 109),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil]-5-[6-(3-fluoro-4-metilfenil) piridin-3-il]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 110),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 111),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(8-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 112),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 113),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]

ES 2 397 284 T3

- pentanoico (Compuesto N° 114),
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 115),
- 10 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 116),
- 15 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 117),
- 20 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 118),
- 25 ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 119),
- 30 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 121),
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 122),
- 40 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 123),
- 45 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 124),
- 50 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 125),
- 55 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) pentanoico (Compuesto N° 126),
- 60 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 127),
- 65 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 128),
- 70 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 129),
- 75 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 130),
- 80 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 131),
- 85 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 132),
- 90 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 133),
- 95 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} pentanoico (Compuesto N° 134),
- 100 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 135),
- 105 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 136),
- 110 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico

- (Compuesto N° 137),
- 5 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-pentanoico (Compuesto N° 138),
- 10 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 139),
- 15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 140),
- 20 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 141),
- 25 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 142),
- 30 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° 143),
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 144),
- 40 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 145),
- 45 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 146),
- 50 ácido (2S, 3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 147),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-[4-(6-cloropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 148),
- 60 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 149),
- 65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 150),
- 70 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 151),
- 75 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 152),
- 80 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 153),
- 85 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 154),
- 90 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 155),
- 95 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 156),
- 100 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 157),
- 105 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 158),
- 110 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico

- (Compuesto N° 159),
- 5 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 160),
- 10 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 161),
- 15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 162),
- 20 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 163),
- 25 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 164),
- 30 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 165),
- 35 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 166),
- 40 (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 167),
- 45 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 168),
- 50 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 169),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 170),
- 60 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 171),
- 65 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 172),
- 70 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 173),
- 75 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 174),
- 80 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto N° 175),
- 85 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tienil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 176),
- 90 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 177),
- 95 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 178),
- 100 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 179),
- 105 ácido (2S, 3R)-5-[4-(2-cloropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 180),
- 110 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico

- (Compuesto N° 181),
- 5 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 182),
- 10 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 183),
- 15 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) pentanoico (Compuesto N° 184),
- 20 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 185),
- 25 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 186),
- 30 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 187),
- 35 ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 188),
- 40 ácido (2S, 3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 189),
- 45 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 190),
- 50 ácido (2S, 3R)-2-[2-(6,7-difluor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 191),
- 55 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 192),
- 60 ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 193),
- 65 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 194),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 195),
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 196),
- ácido (2S, 3R)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 197)
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-[4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il]etil] pentanoico (Compuesto N°198),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 199),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 200),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 201),
- ácido (2S, 3R)-2-[2-(2,4-dioxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 202),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)etil] pentanoico

(Compuesto N° 203),

ácido (2S, 3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 211),

5 ácido (2R, 3S)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 212),

10 ácido (2R, 3S)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)] pentanoico (Compuesto N° 213),

ácido (2R, 3S)-5-[4-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 226),

15 ácido (2R, 3S)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 227),

20 ácido (2R, 3S)-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 228),

ácido (2R, 3S)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 229),

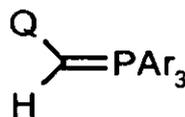
25 ácido (2R, 3R)-2-[2-(8-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] pentanoico (Compuesto N° 230),

ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(2,4-dioxo-2H-1,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 231), y

30 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-(2-[[2-hidroxifenil] carbonilo] amino) etil) pentanoico (Compuesto N° 232),

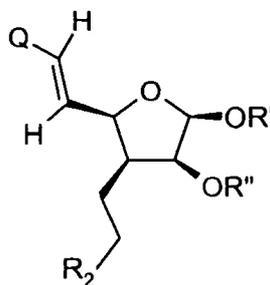
5. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XXVI, que comprende:

35 j. hacer reaccionar un compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XXI



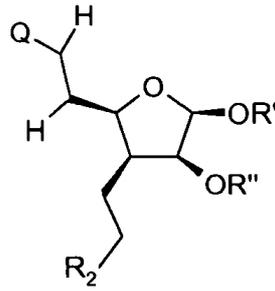
Fórmula XXI

40 para obtener un compuesto de fórmula XXII;



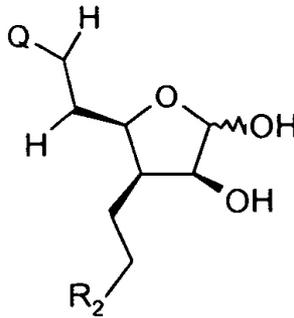
Fórmula XXII

45 k. hidrogenar el compuesto de fórmula XXII para obtener un compuesto de fórmula XXIII



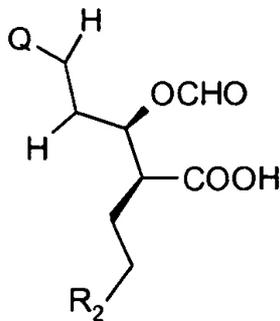
Fórmula XXIII

- 5 I. desproteger el compuesto de fórmula XXIII para obtener un compuesto de fórmula XXIV



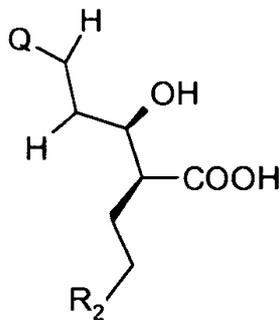
Fórmula XXIV

- 10 m. convertir el compuesto de fórmula XXIV a un compuesto de fórmula XXV, y



Fórmula XXV

- 15 n. desformilar el compuesto de fórmula XXV para obtener un compuesto de fórmula XXVI



Fórmula XXVI

- 20 en las que:

- 25 R' y R'' forman juntos un grupo protector de acetal;

R₂ es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N;
 Ar es fenilo; y
 Q es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

5 6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que los compuestos de fórmula XXVI se seleccionan entre:

ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenilpentanoico (Compuesto N° 82),

10 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-fenilpentanoico (Compuesto N° 83),

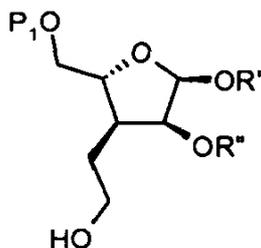
ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4(trifluorometil)fenil] pentanoico (Compuesto N° 84),

15 ácido (2S, 3R)-5-(4-terc-butilfenil)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 85), y

ácido (2S, 3R)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-[2(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto N° 204).

20 7. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XXXV, que comprende:

o. hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIIb

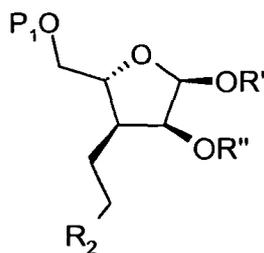


25 fórmula VIIIb

con un compuesto de fórmula IX

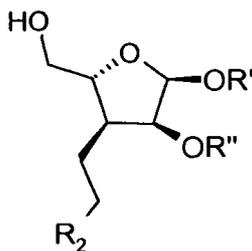
30 R₂-H Fórmula IX

para obtener un compuesto de fórmula XXVII;



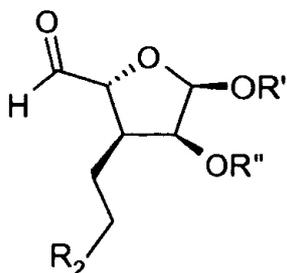
35 Fórmula XXVII

b. desproteger un compuesto de fórmula XXVII para obtener un compuesto de fórmula XXVIII



40 Fórmula XXVIII

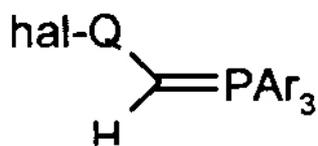
c. oxidar el compuesto de fórmula XXVIII para obtener un compuesto de fórmula XXIX



5

Fórmula XXIX

d. hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXIX con un compuesto de fórmula XIII,

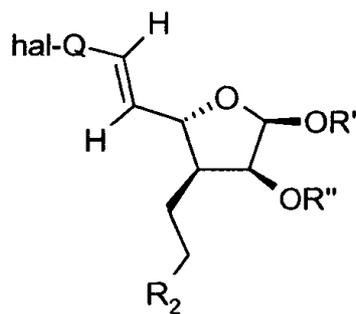


10

Fórmula XIII

para obtener un compuesto de fórmula XXX;

15



Fórmula XXX

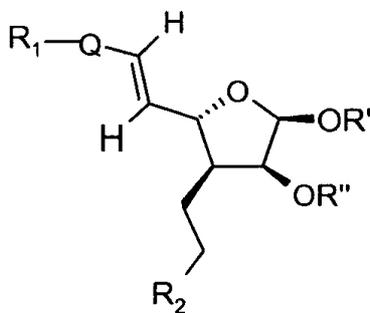
e. hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXX con un compuesto de fórmula XV

20

R₁-B(OH)₂

Fórmula XV

para obtener un compuesto de fórmula XXXI;

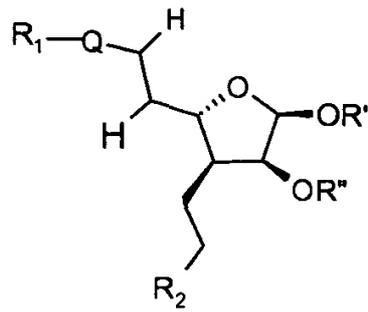


25

Fórmula XXXI

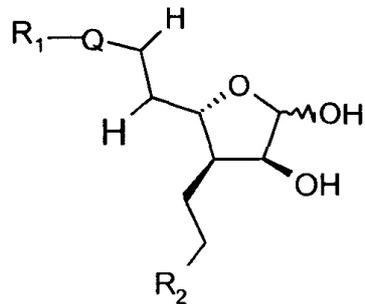
f. hidrogenar el compuesto de fórmula XXXI para obtener un compuesto de fórmula XXXII

30



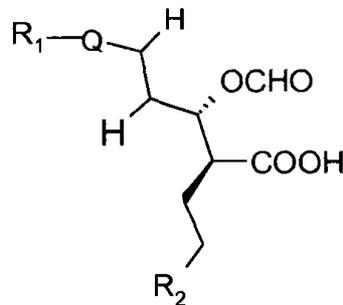
Fórmula XXXII

- 5 g. desproteger el compuesto de fórmula XXXII para obtener un compuesto de fórmula XXXIII



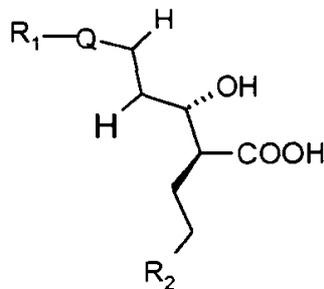
Fórmula XXXIII

- 10 h. convertir el compuesto de fórmula XXXIII en un compuesto de fórmula XXXIV



Fórmula XXXIV

- 15 i. desformilar el compuesto de fórmula XXXIV para obtener un compuesto de fórmula XXXV



Fórmula XXXV

20

en las que:

- 25 P₁ es un grupo protector de sililo;
R' y R'' forman juntos un grupo protector de acetal;

R₂ es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N;

hal es Cl, Br ó I;

Ar es fenilo;

Q es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos; y

R₁ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alquenoiloxi o alquinoiloxi.

5

8. Procedimiento, según la reivindicación 7, en el que los compuestos de fórmula XXXV se seleccionan entre:

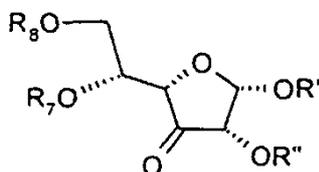
10 ácido (2S, 3R)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 143)

15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 208).

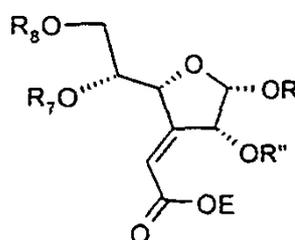
15

9. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula LIII, que comprende:

p. convertir un compuesto de fórmula XLI en un compuesto de fórmula XLII



Fórmula XLI



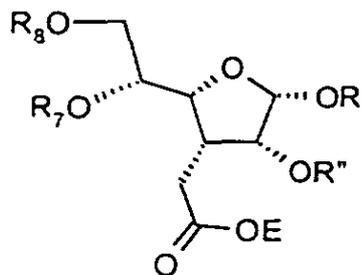
Fórmula XLII

20

mediante la reacción con un reactivo de Wittig;

25

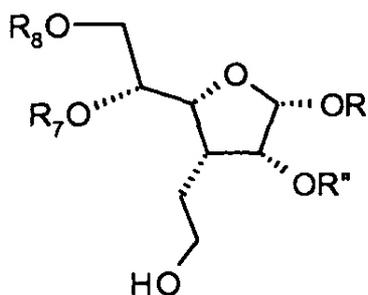
b. hidrogenar el compuesto de fórmula XLII para obtener un compuesto de fórmula XLIII



Fórmula XLIII

30

c. reducir el compuesto de fórmula XLIII para obtener un compuesto de fórmula XLIV



Fórmula XLIV

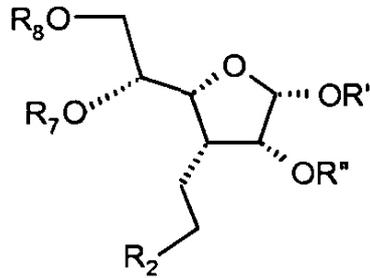
35

d. hacer reaccionar el compuesto de fórmula XLIV con un compuesto de fórmula IX,

R₂-H

Fórmula IX

para obtener un compuesto de fórmula XLV;

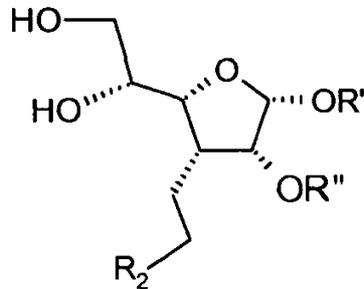


5

Fórmula XLV

e. desproteger el compuesto de fórmula XLV para obtener un compuesto de fórmula XLVI;

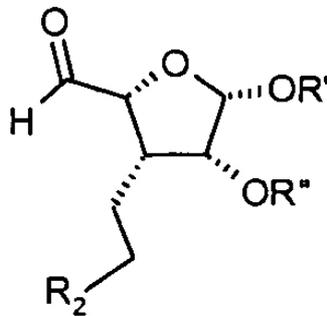
10



Fórmula XLVI

15

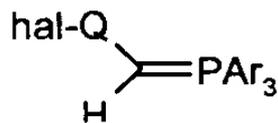
f. hidrogenar el compuesto de fórmula XLVI para obtener un compuesto de fórmula XLVII



20

Fórmula XLVII

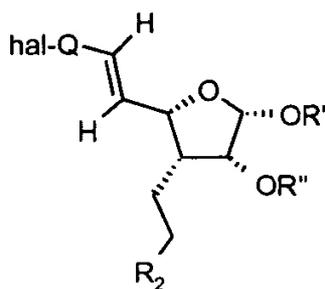
g. hacer reaccionar el compuesto de fórmula XLVII con un compuesto de fórmula XIII



25

Fórmula XIII

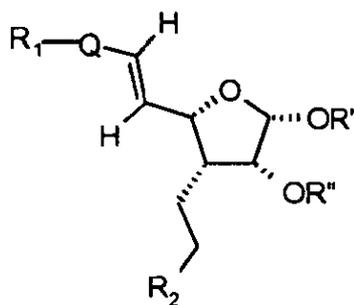
para obtener un compuesto de fórmula XLVIII;



Fórmula XLVIII

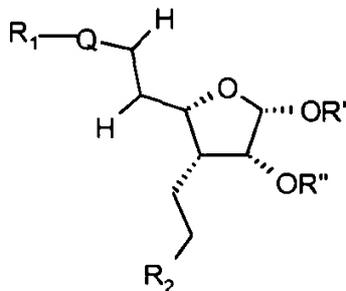
- 5 h. hacer reaccionar el compuesto de fórmula XLVIII con un compuesto de fórmula XV
 $R_1-B(OH)_2$ Fórmula XV
 para obtener un compuesto de fórmula XLIX;

10



Fórmula XLIX

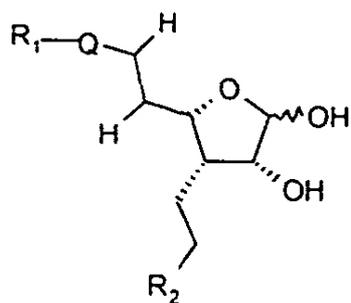
- 15 i. hidrogenar un compuesto de fórmula XLIX para obtener un compuesto de fórmula L



Fórmula L

20

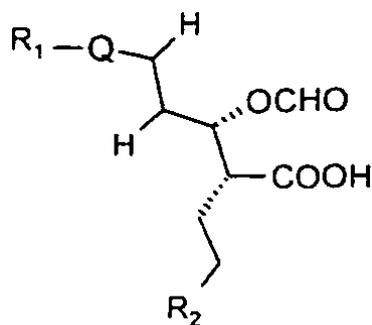
- j. desproteger el compuesto de fórmula L para obtener un compuesto de fórmula LI;



Fórmula LI

25

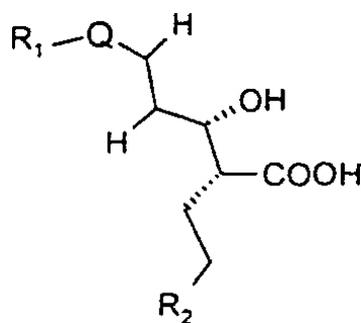
- k. convertir el compuesto de fórmula LI en un compuesto de fórmula LII; y



Fórmula LII

5

I. desformilar el compuesto de fórmula LII para obtener el compuesto de fórmula LIII,



Fórmula LIII

10

en las que:

- 15 R_7 y R_8 forman juntos un grupo protector de acetal;
 R' y R'' forman juntos un grupo protector de acetal;
 E es un grupo alquilo;
 R_2 es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N;
 hal es Cl, Br ó I;
 Ar es fenilo;
 20 Q es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;
 y R_1 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,
 heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alqueniloxi o alquiniloxi.

25 10. Procedimiento, según la reivindicación 9, en el que los compuestos de fórmula LIII se seleccionan entre:
 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° 120),

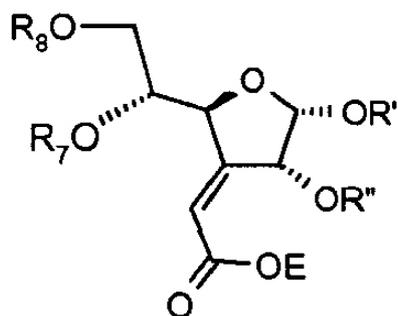
30 ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico
 (Compuesto N° 205),

ácido (2S, 3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto
 N° 206), y

35 ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico
 (Compuesto N° 207).

11. Procedimiento para un compuesto de fórmula LXVI, que comprende:

40 q. convertir un compuesto de fórmula XXXVII en un compuesto de fórmula LIV

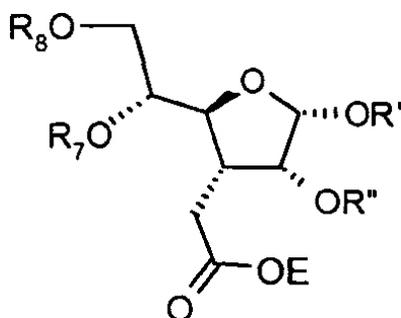


Fórmula LIV

5

mediante la reacción con un reactivo de Wittig;

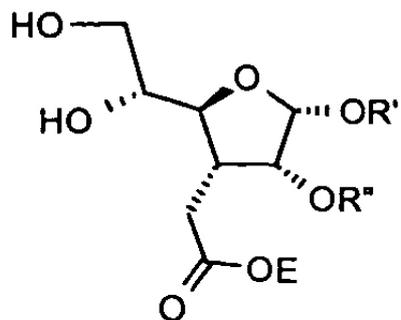
- b. hidrogenar el compuesto de fórmula LIV para obtener un compuesto de fórmula LV



Fórmula LV

10

- c. desproteger el compuesto de fórmula LV para obtener un compuesto de fórmula LVI

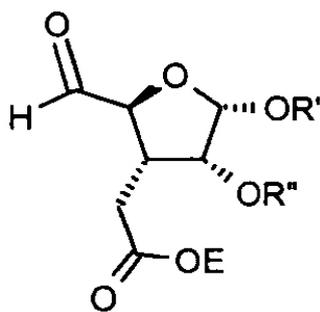


Fórmula LVI

15

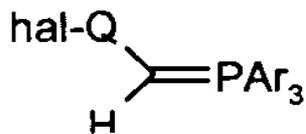
- d. oxidar el compuesto de fórmula LVI para obtener un compuesto de fórmula LVII,

20



Fórmula LVII

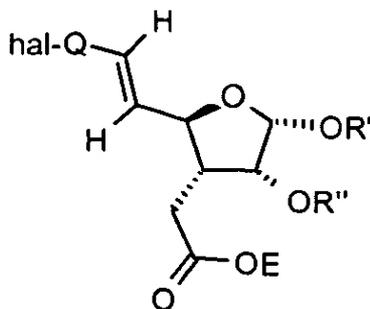
- e. hacer reaccionar el compuesto de fórmula LVII con un compuesto de fórmula XIII;



5

Fórmula XIII

- para obtener un compuesto de fórmula LVIII;



10

Fórmula LVIII

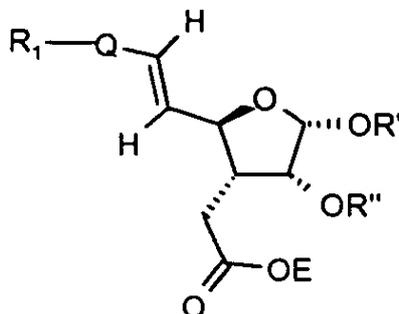
- f. hacer reaccionar el compuesto de fórmula LVIII con un compuesto de fórmula XV

15

$R_1-B(OH)_2$

Fórmula XV

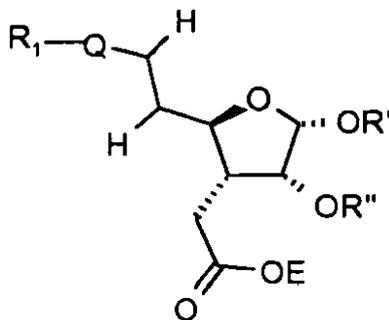
- para obtener un compuesto de fórmula LIX;



20

Fórmula LIX

- g. hidrogenar el compuesto de fórmula LIX para obtener un compuesto de fórmula LX

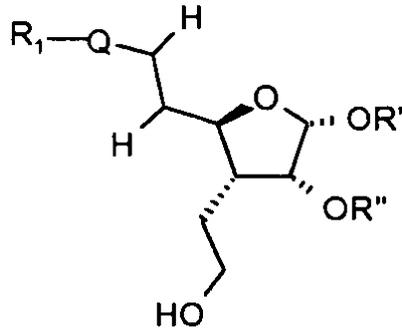


25

Fórmula LX

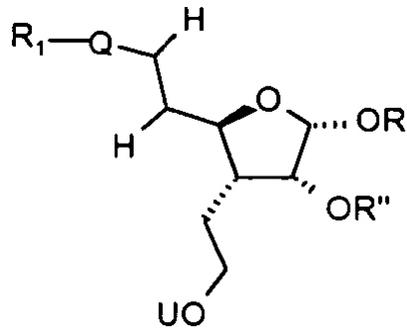
- h. desproteger el compuesto de fórmula LX para obtener un compuesto de fórmula LXI

30



Fórmula LXI

- 5 i. activar el compuesto de fórmula LXI a un compuesto de fórmula LXII



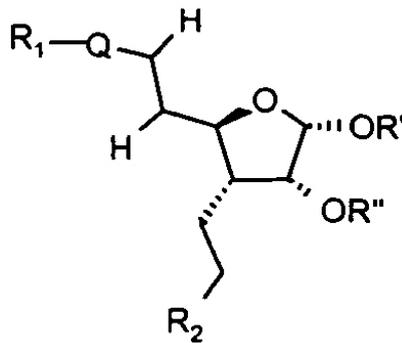
Fórmula LXII

- 10 j. hacer reaccionar el compuesto de fórmula LXII con un compuesto de fórmula IXa.

R₂-M

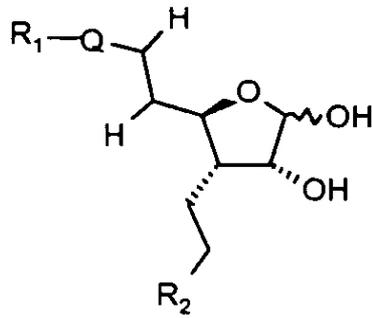
Fórmula IXa

- 15 para obtener un compuesto de fórmula LXIII;



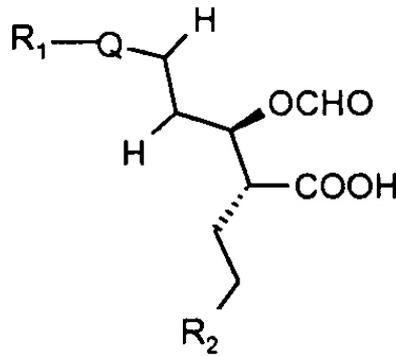
Fórmula LXIII

- 20 k. desproteger el compuesto de fórmula LXIII para obtener un compuesto de fórmula LXIV;



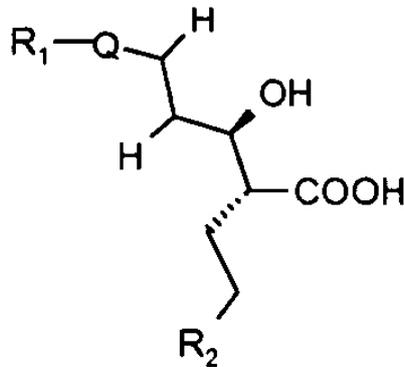
Fórmula LXIV

5 I. convertir el compuesto de fórmula LXIV en un compuesto de fórmula LXV,



Fórmula LXV

10 m. desformilar el compuesto de fórmula LXV para obtener un compuesto de fórmula LXVI,

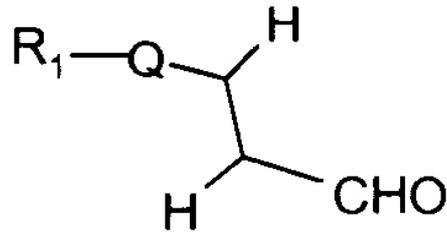


Fórmula LXVI

15 en las que:

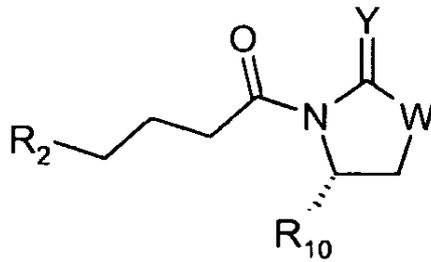
- 20 R₇ y R₈ forman juntos un grupo protector de acetal;
 R' y R'' forman juntos un grupo protector de acetal;
 R₂ es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N;
 U es un grupo de activación O;
 hal es Cl, Br ó I;
 Ar es fenilo;
 25 Q es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos; y
 R₁ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,
 heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alqueniloxi o alquiniloxi.

30 12. Procedimiento, según la reivindicación 11, en el que los compuestos de fórmula LXVI se seleccionan entre:
 ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-pentanoico (Compuesto



Fórmula LXXIII

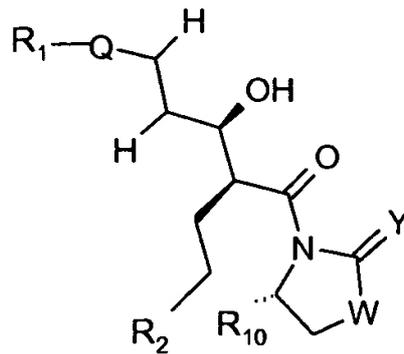
- 5 f. hacer reaccionar el compuesto de fórmula LXXIII con un compuesto de fórmula LXXIV



Fórmula LXXIV

10

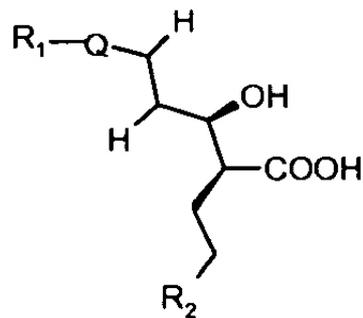
para obtener un compuesto de fórmula LXXV; y



Fórmula LXXV

15

- g. hidrolizar el compuesto de fórmula LXXV para obtener un compuesto de fórmula XX



Fórmula XX

20

en las que:

25

R₂ es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N;
E es un grupo alquilo;
hal es Cl, Br ó I;
Q es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

y R₁ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo o alquinilo;
Y y W son de manera independiente oxígeno o azufre; y
R₁₀ es alquilo, arilo o aralquilo.

- 5 14. Procedimiento, según la reivindicación 13, en el que los compuestos de fórmula XX se seleccionan entre:
- 10 ácido (2S, 3R)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotrizin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 86),
- 15 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotrizin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 209),
- 20 ácido (2S, 3R)-5-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotrizin-3(4H)-il)etil] pentanoico (Compuesto N° 210),
- 25 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 214),
- 30 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 215),
- 35 ácido (2S, 3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 216),
- 40 ácido (2S, 3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 217),
- 45 ácido (2S, 3R)-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 218),
- 50 ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 219),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 220),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) metil] pentanoico (Compuesto N° 221),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico (Compuesto N° 222),
- ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 223),
- ácido (2S, 3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 224), y
- ácido (2S, 3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil] pentanoico (Compuesto N° 225).