Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-017757- -00011-0000
Fecha: 2013-02-15 15:11:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 416

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

[ ] Conversión [X] División [ ] Fusión

[X] Patente de Invención
[ ] Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

[ ] Persona Natural [X] Persona Juridica

RANBAXY LABORATORIES LIMITED
Nombre o denominación / Nombre o razón social

JAY R. DESHMUKH
Nombre del representante legal

Tipo de empresa [ ] Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra

Documento de Identificación [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
INDIA	Plot No 90 - Sector 32 Gurgaon, Haryana 122001	Haryana
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
infopi@cardenasycardenas.com	312 2410	313 7800

[ ] **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

JUANITA ACOSTA GOMEZ	52618636 USAQUÉN	79.686 CSJ
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
CARRERA 7 71-52 TB P9, Bogotá, Colombia	Plot No 90 - Sector 32 Gurgaon, Haryana 122001	Bogotá, Colombia
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
infopi@cardenasycardenas.com	312 2410	313 7800

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

2

4. Datos del trámite:

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente No.	Expediente No. 09 017757	Expediente No.
De:	No. de divisionales 2	Expediente No.
A:		

5. Comprobante de Pago No _____ **Fecha** DD MM AA

6. Anexos

x	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
x	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
x	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

JUANITA ACOSTA GOMEZ
Nombre y apellidos

Juanita Acosta
Firma

52618636 USAQUÉN
C.C.

79,686 CSJ
Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0014107

Bogotá D.C., Febrero 13 de 2013 - 08:20:13

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467341431	13/02/2013	6.981.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-017757- -00011-0000
Fecha: 2013-02-15 15:11:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 416

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0014108

Bogotá D.C., Febrero 13 de 2013 - 08:20:13

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467341431	13/02/2013	6.981.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CARDENAS & CARDENAS
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-017757- -00011-0000
Fecha: 2013-02-15 15:11:49 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 416

PODER

APOSTILLE

00517

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE MORGAN

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE MORGAN, NOTARY

CERTIFIED

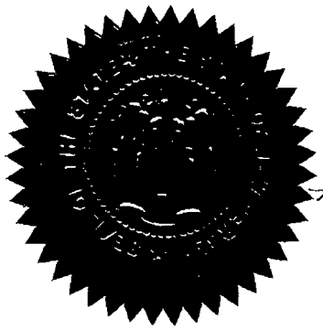
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 27TH DAY OF SEPTEMBER 2007

7. BY: Michellene Davis, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A304221

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE

Colombia -

POWER OF ATTORNEY

In the city of Princeton, NJ USA on the 21st day of the month of September, two thousand seven (2007) before me, Michelle Morgan, Notary Public, appeared Mr. Jay R. Deshmukh of age, and domiciled at c/o Ranbaxy Inc., 600 College Road East, Suite 2100, Princeton, NJ 08540 USA_, and stated:

FIRST: That he/she acts in his/her capacity of Senior Vice President – Intellectual Property of **Ranbaxy Laboratories Limited,** a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of **India** and domiciled at **Plot No. 90 – Sector 32 Gurgaon, Haryana 122001, India**; as evidenced in the By Laws, documents which I have examined.

SECOND: That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to DARIO CARDENAS-NAVAS and/or EDUARDO CARDENAS-CABALLERO and/or BERNARDO P. CARDENAS-MARTINEZ y/o JAMES VALDIRI-REYES and/or LUZ HELENA ADARVE-GOMEZ and/or JUANITA ACOSTA GÓMEZ and/or ANA MARIA RUIZ RUEDA, registered lawyers of the firm CARDENAS & CARDENAS-LAWYERS, domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9 Bogotá, D.C., Colombia, to carry before the corresponding Colombian national Offices and authorities the proceedings to obtain trademarks, patents, utility models, industrial drawings and designs, deposits of commercial names and ensigns, as well as processing of renewals, assignments, change of name or domicile of the owner, cancellation actions, waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals; pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem opportune for the defense and protection of the Industrial Property of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, passing the antecedents to the courts; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal, ratify and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby declared ever since now valid and good whatever such attorneys do for its benefit, granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

THIRD: That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extrajudicial attorneys.

SIGNED AT Princeton, NJ USA ON September 21, 2007

BY _____ Jay R. Deshmukh

Michelle Morgan NOTARY PUBLIC

(LEGALIZATION BY COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED OR BY APOSTILLE)

MICHELLE MORGAN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
ID NO 2323686
MY COMMISSION EXPIRES JANUARY 7, 2010

The undersigned Notary Public certifies that Mr. Jay R. Deshmukh appeared before me and signed the preceding document; that I know him personally and I am certain that he has legal capacity to grant it; that he is Senior Vice President – Intellectual Property of **Ranbaxy Laboratories Limited,** and is consequently authorized to grant such document; that such company is organized under the laws of **India**, and is domiciled at **Plot No. 90 – Sector 32 Gurgaon, Haryana 122001, India**; and that the act for which this document is granted is included among those which constitute the corporate object of the named company. Furthermore, that such company performs its corporate purpose in accordance with the laws of its incorporation and domicile.

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of Power of Attorney all of which I hereby attest.

Michelle Morgan

MICHELLE MORGAN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
ID NO 2323686
MY COMMISSION EXPIRES JANUARY 7, 2010

NOTARY PUBLIC (signature)
Issued and signed in PRINCETON, NJ USA
Dated SEPTEMBER 21, 2007

(LEGALIZATION BY COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED OR BY APOSTILLE)

RANBAXY

CORPORATE OFFICE : PLOT NO. 90, SECTOR-32, GURGAON-122001 (HARYANA), INDIA
PHONE : +91-124-5135000 FAX : +91-124-5135001

February 3, 2006

TO WHOM SOEVER IT MAY CONCERN

This is to certify that the address of the Corporate Office of Ranbaxy Laboratories Ltd. has been changed as given below :

Ranbaxy Laboratories Ltd.
Plot No. 90, Sector 32
Gurgaon-122001
(Haryana), India.

PUBLIC
S. N. SUHAG
GURGAON
D-1512

for RANBAXY LABORATROIES LTD.

(S.K. PATAWARI)
COMPANY SECRETARY

ATTESTED
AS TRUE COPY
(S. N. SUHAG)
ADVOCATE & NOTARY PUBLIC
GURGAON (HARYANA)

Martha S. Sarmiento S.
Martha S. Sarmiento S.
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

TRADUCCIÓN OFICIAL DE LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS: APOSTILLA DE LA CONVENCIÓN DE LA HAYA No. A304221, con fecha del 27 de Septiembre de 2007, firmada por Michellene Davis. PODER DE ABOGADO otorgado por la Compañía Ranbaxy Laboratories Ltd., a la Firma de Abogados Cárdenas y Cárdenas, de Bogotá, Colombia, firmado por Jay R. Deshmukh, Vicepresidente principal de dicha Compañía en la ciudad de Princeton, NJ y fue autenticado ante Michelle Morgan, Notario Público del Estado de New Jersey el día 21 de septiembre de 2007. CERTIFICACIÓN NOTARIAL expedida y firmada por Michelle Morgan, Notario Público del Estado de New Jersey, el 21 de septiembre de 2007. CERTIFICADO DE CAMBIO DIRECCIÓN de la compañía Ranbaxy Laboratories Ltd., con fecha del 3 de febrero de 2006 y firmada por S.K. Patawari – Secretario.

Traducción realizada por Martha Sofía Sarmiento Solano, Traductora e Intérprete Oficial Español – Inglés - Español, nombrada para el cargo mediante Resolución del Ministerio de Justicia, Nº 835, del 3 de mayo de 1988.

Apostilla

(*Convención de La Haya, 5 de octubre de 1961*)

1.	País:	**Estados Unidos de América**
2.	Este documento Público ha sido firmado por:	**MICHELLE MORGAN**
3.	actuando en calidad de	**NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY**
4.	Lleva el sello / estampilla de	**MICHELLE MORGAN, NOTARIO**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2007 OCT 30 P 2:13
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

CERTIFICADO

5.	En:	**TRENTON, NEW JERSEY**
6.	El:	**27 DE SEPTIEMBRE DE 2007**
7.	Por:	**MICHELLENE DAVIS, TESORERO EN NEW JERSEY**
8.	Bajo el número:	**A304221**
9.	Lleva Sello / Estampilla:	**SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY**
10.	Firmado por:	**Firma autógrafa**

6801022

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Martha S. Sarmiento S.
Martha S. Sarmiento S.
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Mlnjusticia
COLOMBIA -

PODER DE ABOGADO

En la ciudad de Princeton, NJ, Estados Unidos de América a los 21 días del mes de Septiembre del año dos mil siete (2007) ante mí, Michelle Morgan, Notario Público, compareció el señor Jay R. Deshmukh, mayor de edad, y domiciliado en c/o Ranbaxy Inc., 600 College Road East, Suite 2100, Princeton, NJ 08540 Estados Unidos de América, quien declaró lo siguiente:

PRIMERO: Que él/ella actúa en calidad de Vicepresidente principal – Propiedad Intelectual de **Ranbaxy Laboratories Limited**, una Compañía legalmente constituida que opera según las leyes de **la India** y cuyo domicilio es **Plot No. 90 – Sector 32 Gurgaon, Haryana 122001, India**; de acuerdo con los estatutos y documentos que he examinado.

SEGUNDO: Que haciendo uso de las facultades del cargo arriba mencionado, él/ella otorga Poder de Abogado, especial, amplio y suficiente a DARÍO CÁRDENAS NAVAS, y/o a EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o a BERNARDO P. CÁRDENAS MARTÍNEZ, y/o a JAMES VALDIRI REYES, y/o a LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ, y/o a JUANITA ACOSTA GÓMEZ, y/o a ANA MARÍA RUIZ RUEDA, abogados registrados quienes trabajan para la firma CÁRDENAS & CÁRDENAS ABOGADOS, con sede en la Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, en Bogotá, D.C., Colombia, para que gestionen en Colombia ante las Oficinas y Autoridades correspondientes la obtención de marcas registradas, patentes, modelos de utilidad, dibujos y diseños industriales, depósitos de nombres y enseñas comerciales, como también para el procesamiento de renovaciones, cesiones, cambios de nombre o domicilio del titular, cancelación de acciones, renuncias y licencias de las mismas, propósitos para los cuales se les otorga poder para que lleven a cabo ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los propósitos indicados, como radicar solicitudes, hacer

Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 MInjusticia

declaraciones, reclamaciones, formular descripciones, realizar enmiendas o modificaciones, interponer recursos de oposición y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y hacer cualquier otro pago establecido por ley; recibir todos los documentos y dineros y emitir el descargo correspondiente; cumplir con cualquier otro requerimiento y tomar, en general, todas las medidas que consideren oportunas para defender y proteger la Propiedad Industrial de la Compañía en el evento de infracciones, oposiciones, reclamaciones, para cancelación o anulación, imposición de sanciones, presentar antecedentes ante las Cortes y Tribunales. Además, quedan facultados para comparecer como demandantes o demandados ante jueces competentes, también se les da poder para negociar, solicitar arbitraje, ceder, recibir, dimitir, rescindir o desistir, apelar, ratificar y todos los poderes legales adicionales que sean necesarios. También se declara que a partir de ahora todas las acciones que realicen dichos abogados respaldando este Poder de representación son buenas y válidas. Adicionalmente se les otorga facultades para sustituir este Poder y si es necesario revocar dichas sustituciones.

TERCERO: Con el propósito de cumplir con los artículos 597 y 543 del Código Colombiano de Comercio, dichos abogados quedan facultados para recibir notificaciones judiciales y designar abogados judicial y extrajudicialmente.

FIRMADO EN Princeton, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA,
el 21 de Septiembre de 2007.

Por: Firma Autógrafa, Jay R. Deshmukh

Michelle Morgan NOTARIO PÚBLICO

Firma Autógrafa y Sello:

MICHELLE MORGAN
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
ID NO 2323686
MI COMISIÓN FINALIZA EL 7 DE ENERO DE 2010

(Este documento se debe legalizar ante el Cónsul Colombiano o a través de Apostilla)

Martha L. Sarmiento L.

Martha L. Sarmiento L.
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

El suscrito Notario Público certifica que el Señor Jay R. Deshmukh compareció ante mí y firmó el documento anterior, que lo conozco personalmente y estoy seguro que él tiene la facultad legal para otorgarlo. Que él es el Vicepresidente principal – Propiedad Intelectual de la Compañía **Ranbaxy Laboratories Limited**, y por consiguiente está autorizado para expedir y otorgar dicho documento. Que dicha compañía está organizada y se rige por las leyes de **la India**, cuya sede se encuentra ubicada en **Plot No. 90 – Sector 32 Gurgaon, Haryana 122001, India**. Además certifico que el acto a través del cual se expide y otorga este documento incluye los que constituyen el objeto corporativo de la mencionada Compañía. Como también certifico que dicha compañía desarrolla su propósito corporativo de acuerdo con las leyes de su incorporación y domicilio.

Tengo la certeza sobre la veracidad de todos estos hechos debido a que examiné el Poder de Abogado. Doy testimonio de todo lo anterior.

Por: Firma Autógrafa
NOTARIO PÚBLICO (firma)

MICHELLE MORGAN
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
ID NO 2323686
MI COMISIÓN FINALIZA EL 7 DE ENERO DE 2010

Expedido y firmado en **Princeton, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

Fecha: **21 de Septiembre de 2007**

(Este documento se debe legalizar ante el Cónsul Colombiano o a través de Apostilla)

RANBAXY

CORPORATE OFFICE : PLOT NO. 90, SECTOR-32, GURGAON-122001 (HARYANA), INDIA
PHONE : +91-124-5135000 FAX : +91-124-5135001

3 de febrero de 2006

A QUIEN LE PUEDA INTERESAR

Con la presente certificamos que la dirección de la Oficina Corporativa de Ranbaxy Laboratories Ltd. ha cambiado por la que se suministra a continuación:

Ranbaxy Laboratories Limited.
Plot No. 90 – Sector 32
Gurgaon - 122001
(Haryana), India

Por Ranbaxy Laboratories Ltd,

Firma autógrafa
(S.K. PATAWARI)
SECRETARIO DE LA COMPAÑIA

NOTARY PUBLIC
S. N. SUHAG
GURGAON
0-1612

CERTIFICADA COMO COPIA VERDADERA

Abogado y Notario Público de Gurgaon (Haryana)
4 de Febrero de 2006

ATTESTED
AS TRUE COPY
(S. N. SUHAG)
ADVOCATE & NOTARY PUBLIC
GURGAON (HARYANA)

CERTIFICO QUE ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL DE LOS DOCUMENTOS QUE HE TENIDO A LA VISTA; QUE SOY TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL ACREDITADA POR RESOLUCIÓN Nº 835 DEL 3 DE MAYO DE 1988 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y QUE ESTOY REGISTRADA ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

Bogotá, 26 de Octubre de 2007

Martha S. Sarmiento S.
Martha S. Sarmiento S.
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

DIVISIONAL I

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD DIVISIONAL

PATENTE DE INVENCIÓN

PCT

EXPEDIENTE No _____

TITULO ÁCIDOS ß-HIDROXI-CARBOXÍLICOS DIASTEREOMÉRICAMENTE PUROS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA

CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

SOLICITANTE: RANBAXY LABORATORIES LIMITED

DOMICILIO: HARYANA, INDIA

APODERADO JUANITA ACOSTA GOMEZ

BOGOTA D.C._____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

[X] **Patente de Invención** [ ] **Patente modelo de utilidad** [X] **PCT**

(21) No De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**
(30) Prioridad (31) No Prioridad 1880/DEL/2006 (32) Fecha 22.08.2006 (33) País INDIA	(72) Inventor(es) Sattigeri Viswajanani Jitendra ; Palle P. Vekata; Khera Manoj Kumar; Reddy Ranadheer (y otros)
	(74) Apoderado (s) DARIO CARDENAS NAVAS

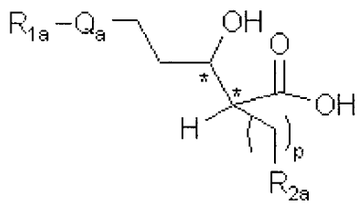
(54) Título **ÁCIDOS ß.HIDROXI-CARBOXÍLICOS DIASTEREOMÉRICAMENTE PUROS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA**

Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT

(85) Fecha límite de inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	(87) Publicación internacional
Fecha de presentación de la solicitud 21.08.2007	Fecha 28.02.2008
No de Solicitud PCT PCT/IB2007/-53430	No Publicación WO2008/023336 A2

Resumen reivindicación (es):

La presente invención se relaciona con ciertos ácidos β-hidroxi-carboxilicos sustituidos como inhibidores de matriz de metaloproteinasa que tienen la fórmula Ia,



(Ia)

La invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la Fórmula Ia.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA DE ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION	X	PCT	X	MODELO DE UTILIDAD		DISEÑO INDUSTRIAL	

(21) No de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71)Solicitante(s) **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**

(72) Inventor(es) Sattigeri Viswajanani Jitendra ; Palle P. Vekata; Khera Manoj Kumar; Reddy Ranadheer (y otros)

(74) Apoderado: DARIO CARDENAS NAVAS

(30) Prioridad	(31) No Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	1880/DEL/2006	22.08.2006	INDIA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 21.08.2007
No de solicitud:PCT/IB2007/053340

(54) Título **ÁCIDOS ß.HIDROXI-CARBOXÍLICOS DIASTEREOMÉRICAMENTE PUROS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA DE ARCHIVO TEMÁTICO

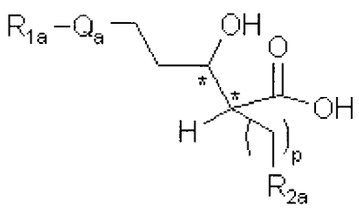
PATENTE DE INVENCION	X	PCT	X	MODELO DE UTILIDAD		DISEÑO INDUSTRIAL	

(21) No de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(71) Solicitante(s) **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**			
(72) Inventor (es) Sattigeri Viswajanani Jitendra ; Palle P. Vekata; Khera Manoj Kumar; Redd Ranadheer (y otros)			
(74) Apoderado: DARIO CARDENAS NAVAS			
(30) Prioridad	(31) No Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	1880/DEL/2006	22.08.2006	INDIA
(85) Fecha límite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT		Fecha: 28.02.2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 21.08.2007		No Publicación:WO2008/023336	
No de Solicitud PCT/IB2007/053340			

(54) Título: ÁCIDOS ß-HIDROXI-CARBOXÍLICOS DIASTEREOMÉRICAMENTE PUROS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA

(57) Resumen:

La presente invención se relaciona con ciertos ácidos β-hidroxi-carboxílicos sustituidos como inhibidores de matriz de metaloproteinasa que tienen la fórmula Ia,



(Ia)

La invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la Fórmula Ia

DESCRIPCION

RLL-895WO

TRADUCCIÓN PÚBLICA: ----------

Campo del Invento. ----------

El presente invento se relaciona con ciertos ácidos carboxílicos β-hidroxi- y amino-sustituidos como los inhibidores de la metaloproteasa matriz, especialmente los ácidos carboxílicos-β-hidroxi diastereoméricamente puros y a los procesos para sus síntesis. ----------

Este invento también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos del presente invento, y con los métodos para tratar el asma, artritis reumatoidea, COPD, rinitis, osteoartritis, artritis soriásica, psoriasis, fibrosis pulmonar, desórdenes en la cura de heridas, inflamación pulmonar, síndrome de perturbación respiratoria aguda, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, ateroesclerosis, proliferación neoíntima, que lleva a la restenosis y a la insuficiencia cardíaca isquémica, ataque apopléjico, enfermedades renales, metástasis tumoral, y demás desórdenes inflamatorios caracterizados por la hiper-expresión y la hiper-activación de una metaloproteinasa matriz utilizando los compuestos. --

Antecedentes del Invento. ----------

Las metaloproteinasas (MMPs) son una superfamilia que surge naturalmente de las proteinasas (enzimas) que se encuentran en la mayoría de los mamíferos. La superfamilia se compone de por lo menos 26 miembros de las enzimas que contienen zinc producidas por muchos tipos de células y compartiendo características estructurales y funcionales. En base a las

consideraciones estructurales y funcionales las proteinasas han sido clasificadas en diferentes familias y subfamilias (Vartak et al., (2007), *J. Drug Targeting,* 15, 1-20; y Hopper, (1994), *FEBS,* 354, 1-6), como ser las colagenasas (MMP-1, -8 y -13), gelatinasas (MMP-2, y –9), metaloelastasas (MMP-12), las MT-MMPs (MMP-14, –15, -16, -17, - 24 y 25), matrilisinas (MMP-7 y -26), estromelisinas (MMP-3, -10 y -11) y *sheddases* como por ejemplo las enzimas que convierten el TNF (TACE, y ACE). ----------

Se cree que las metaloproteinasas son importantes en los procesos de enfermedad fisiológica que involucran la remodelación tal como en el desarrollo embrionario, formación ósea y remodelación uterina durante la menstruación. Una función biológica principal de las MMPs es catalizar la desintegración de los tejidos conectivos o de la matriz extra celular mediante su capacidad para hidrolizar diversos componentes de tejido o matriz. Además de su papel en la degradación del tejido conectivo, las MMPs están involucradas en la activación de las (pro) formas de cimógeno de otras MMPs induciendo de ahí la activación MMP. También están involucradas en la biosíntesis del TNF-alfa que se encuentra implicada en muchos estados patológicos. --

La MMP-12, también conocida como macrófago elastasa o metaloelastasa, se expresa en macrófagos activados y ha sido demostrado que se secreta de macrófagos alveolares de fumadores como asimismo en las células esponjosas en lesiones ateroescleróticas. Los estudios de la MMP-12 en ratón desmayado han demostrado el desarrollo de enfisema significativo, respaldando de ese modo su papel en el COPD. La

MMP-9 (gelatinasa B, 92 kDa tipo colagenasa IV) es un miembro de la familia de la MMP que se libera como una proenzima y posteriormente se activa a través de una cascada proteasa *in vivo*. ----------

La concentración de MMP-9 aumenta en enfermedades como el asma, la fibrosis pulmonar intersticia (IPF), el síndrome de perturbación respiratoria en adultos (ARDS), y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). A causa de su capacidad proteolítica, la MMP-9 ha sido involucrada en la remodelación del tejido de las vías aéreas y de los pulmones en las enfermedades inflamatorias crónicas como por ejemplo asma grave y COPD. También es probable que la MMP-9 resulte fisiológicamente importante debido a su capacidad para regular la digestión de los componentes de la matriz extracelular como asimismo la actividad de otras proteasas y citoquinas. La MMP-9 se excreta en neutrófilos, macrófagos, osteoclastos, que resultan fácilmente inducidos por las citoquinas y los factores de crecimiento, y juega un rol en diversos procesos fisiológicos y patológicos. ----------

Se ha vinculado la hiper-expresión o la hiper-activación de una MMP, o de un desequilibrio entre una MMP y un inhibidor de tejido natural (es decir, endógeno) de una matriz metaloproteinasa (TIMP) con una patogénesis de enfermedades caracterizadas por la desintegración del tejido conectivo o de la matriz extracelular. ----------

La inhibición de la actividad de una o más MMPs podrá resultar beneficiosa en el tratamiento de diversos desórdenes inflamatorios, enfermedades de autoinmunidad y enfermedades

alérgicas tales como, inflamación de articulaciones, inflamación del tracto GI, inflamación de la piel, remodelación de colágeno, desórdenes en la curación de heridas, etc. ----------

El diseño y la aplicación terapéutica de los inhibidores de la MMP ha revelado que el requisito de una molécula para resultar en inhibidor efectivo de la clase de enzimas MMP es un grupo funcional (por ej. Ácido carboxílico, ácido hidroxámico o sulfidrilo) capaz de quelar el lugar activo del ion Zn^{2+} (Whittaker *et al.*, *Chem. Rev.*, (1999), 99; 2735-76). ---------

La WO 2004/110974 revela compuestos y sus derivados fisiológicamente funcionales descriptos como inhibidores de las enzimas metaloproteinasa matriz. La WO 2004/113279 revela presuntos inhibidores de la metaloproteinasa matriz. La WO 2005/026120 revela compuestos también descriptos como inhibidores de la metaloproteinasa matriz. La Patente Norteamericana Nro. 6,350,885 revela compuestos heteroaromáticos tricíclicos y sus derivados que se cree que inhiben las metaloproteinasa matriz. La WO 98/09940 revela ácidos butíricos bifenilos y sus derivados descriptos como inhibidores de las metaloproteinasas matriz. La *J. Med. Chem.*, (1968), vol. 11(6), 1139-1144 revela la síntesis y la actividad anti-inflamatoria del 4-(p-bifenilil)-3-ácido hidroxibutírico y de los compuestos relacionados. La WO 96/15096 revela ácidos 4-biarilbutirico ó 5-biarilpentanoico sustituido y derivados como presuntos inhibidores de la metaloproteinasa matriz. La WO 2006/090235 describe los derivados del ácido 5-fenil-pentanoico descriptos como

inhibidores de la metaloproteinasa matriz para el tratamiento del asma y otras enfermedades. ----------

Se ha llevado a cabo la investigación con respecto a la identificación de los inhibidores que son selectivos, *por ej.*, para algunos de los subtipos de la MMP. Un inhibidor de la MMP de selectividad mejorada evitaría efectos colaterales potenciales asociados con la inhibición de las MMPs que no están involucradas en la patogénesis de la enfermedad a tratar. ----------

Asimismo, el uso de inhibidores más selectivos de la MMP requeriría la administración de una cantidad menor del inhibidor que de otro modo se requeriría para el tratamiento de la enfermedad, después de la administración, dividido *in vivo* entre MMPs múltiples. Más aún, la administración de una cantidad menor del compuesto mejoraría el margen de seguridad entre la dosis del inhibidor requerido para la actividad terapéutica y la dosis del inhibidor en la cual se observa toxicidad. ----------

Existen muchas drogas como moléculas tridimensionales asimétricas, es decir, quiral y por lo tanto tendrán algunos estereoisómeros dependiendo de la cantidad de centros quirales presentes. La importancia de evaluar nuevas entidades químicas que tienen centros quirales como isómeros simples es para entender su efecto sobre los aspectos farmacológicos y toxicológicos. A menudo se encuentran diferencias farmacodinámicas, farmacocinéticas y/o toxicológicas entre enantiómeros / diastereómeros. Aunque los mediadores fisiológicos naturales son aquirales, en base al ambiente

apuntado, sus receptores/enzimas podrán demostrar una preferencia solamente para un enantiómero óptimamente puro de agonistas, antagonistas o inhibidores. Desde un punto de vista farmacocinético, la quiralidad podrá tener influencia sobre la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la droga. Los isómeros simples puros podrán también ofrecer ventajas en términos de estos parámetros farmacocinéticos permitiendo de esa forma mejor desarrollo de esas moléculas como drogas candidatas. También se sabe que la quiralidad tiene un efecto significativo de las propiedades físico-químicas y cristalinidad de una molécula quiral que a su vez tendrá efectos profundos sobre la farmacocinética y desarrollo de la molécula. Además de los mencionados precedentemente, los principios reglamentarios lo guían a uno a desarrollar preferentemente isómeros simples como drogas candidatas par evitar cualquier problema farmacológico, farmacocinético y toxicológico que pudiera surgir debido a las interacciones de un isómero no deseado con objetivos moleculares no deseados. ----------

En este contexto, se podrán preparar estrategias sintéticas para producir isómeros simples puros que ofrecen ventajas sobre las técnicas analíticas de separación de isómero no solamente en términos de costo y eficiencia sino también en cantidades mayores de compuesto par elaborar análisis farmacéutico. De este modo, los compuestos del presente invento, que son isómeros quirales simples, tienen propiedades potenciales mejoradas, farmacocinéticas mejoradas y/o fisico-químicas mejoradas en comparación con los compuestos racémicos. ----------

El presente invento está dirigido a subsanar problemas encontrados en la técnica. ----------

Resumen del Invento. ----------

El presente invento se relaciona con ácidos carboxílicos sustituidos con amino y β-hidroxi, que actúan como inhibidores de la metaloproteasa matriz, especialmente ácidos carboxílicos β-hidroxi diastereoméricamente puros, procesos correspondientes para la síntesis de composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos del presente invento. El presente invento se relaciona con inhibidores de la metaloproteinasa matriz útiles como agentes terapéuticos o profilácticos efectivos para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, de autoinmunidad y alérgicas y otros desórdenes inflamatorios caracterizados por la hiper-expresión y la hiper-activación de una metaloproteinasa matriz utilizando los compuestos. ----------

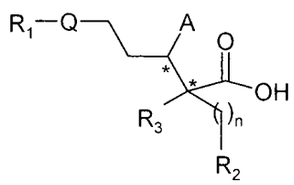
El presente invento se relaciona a compuestos que actúan como inhibidores duales de la MMP-9/12, que tiene perfiles de actividad deseados y potencia beneficiosa, selectividad y/o propiedades farmacocinéticas. ----------

El presente invento incluye nuevas entidades químicas que poseen centros quirales como isómeros simples. Se podrán proporcionar estrategias sintéticas para producir isómeros simples puros que ofrecen ventajas sobre las técnicas analíticas de separación de isómeros no solo en términos de costo y eficiencia sino también mayor cantidad de compuesto para elaborar el análisis farmacéutico. ----------

Se especificarán otros aspectos en la descripción que sigue, y en parte resultará evidente de la descripción o podrá aprenderse con la práctica del invento. ----------

Descripción detallada del Invento. ----------

El presente invento se relaciona a compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I: ----------



Fórmula I

en donde: ----------

* denota o representa un centro estereogénico o asimétrico de configuración definida seleccionado de (R, R), (S, S), (R, S) y (S,R); ----------

n es un entero de 1 a 5; ----------

R_1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alqueniloxi o alquiniloxi opcionalmente sustituido;

R_2 es heterociclilo, heteroarilo, NR_4R_5, $-NHC(=Y)R_4$, $-NHC(=Y)NR_5R_x$, $-NHC(=O)OR_4$, $-NHSO_2R_4$, $C(=Y)NR_4R_5$, $C(=O)OR_6$,

en donde: ----------

Y es oxígeno o azufre, OR_5, $-OC(=O)NR_4R_5$, O-acilo, $S(O)_mR_4$, $-SO_2N(R_4)_2$, ciano, amidino o guanidina; ----------

R_x es R_4 o $-SO_2N(R_4)_2$; ----------

R_6 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo o cicloalquilalquilo ----------

en donde: ----------

R_4 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo o cicloalquilalquilo; y ----------

m es un entero 0-2; R_5 es hidrógeno o R_4; ----------

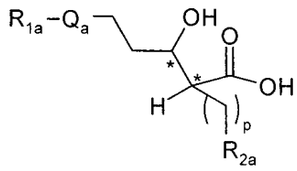
R_3 es hidrógeno, flúor, alquilo, cicloalquilalquilo o aralquilo; ----------

A es OH, OR_4, $-OC(=O)NR_4R_5$, O-acilo, NH_2, NR_4R_5, $-NHC(=Y)R_4$, $-NHC(=Y)NR_5R_x$, $-NHC(=O)OR_4$, $-NHSO_2R_4$; ----------

Q es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. ---------

Los compuestos de la fórmula I tienen propiedades especialmente ventajosas, que podrán incluir actividades biológicas, como por ejemplo modelado de neutrofilia de rata incus-LPS, inhibición selectiva de la actividad de la MMP-9 y MMP-12, e inhibición de estas actividades sin selectividad hacia la actividad de la MMP-1. Asimismo, estas propiedades ventajosas podrán incluir solubilidades que resaltan la preparación y la administración de formas de dosis, y biodisponibilidad mejorada, en comparación con compuestos conocidos, por ejemplo, aquellos de la WO 2005/026120. -----

En un procedimiento, el invento se relaciona con compuestos de la fórmula general Ia, ----------



(Ia)

en donde: ----------

* denota o representa un centro estereogénico o asimétrico de configuración definida seleccionado de (R, R), (S, S), (R, S) y (S,R); ----------

p es un entero de 1 a 3; ----------

R_{1a} es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; --------

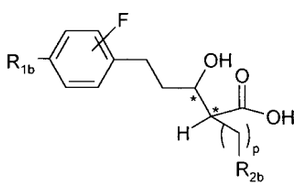
R_{2a} es un heterociclilo de 5-6 miembros que contienen N unido a través del átomo N, que se fusiona opcionalmente al arilo, heteroarilo o se fusiona en forma de espiral al cicloalquilo, que podrá también ser opcionalmente sustituido con uno o más del grupo oxo, alquilo, cicloalquilo, halo, alcoxi, trifluoroalquilo o arilo; ----------

Q_a es heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S. ---

Los compuestos de la fórmula Ia tienen propiedades especialmente ventajosas, que podrán incluir actividades biológicas, como ser el modelado de neutrofilia de rata incus-LPS, inhibición selectiva de la actividad de la MMP-9 y MMP-12 e inhibición de estas actividades sin selectividad hacia la actividad MMP-1. Asimismo, estas propiedades ventajosas podrán incluir solubilidades que resaltan la preparación y administración de formas de dosis, y biodisponibiliad

mejorada, en comparación con compuestos conocidos, por ejemplo, aquellos de la WO 2005/026120. -----

En otro procedimiento, el invento se relaciona con compuestos de la fórmula general Ib, ----------



(Ib)

en donde: ----------

* denota o representa un centro estereogénico o asimétrico de configuración definida seleccionada de (R, R), (S, S), (R, S) y (S,R); ----------

p es un entero de 1 a 3; ----------

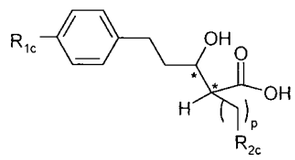
R_{1b} es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; en donde los sustituyentes opcionales podrán seleccionarse de uno o más entre alquilo, halo, alcoxi, trifluoroalquilo o arilo; ----------

R_{2b} es heterociclilo de 5-6 miembros que contiene N unido a través del átomo N, que se fusiona opcionalmente al arilo, heteroarilo o que se fusiona en forma de espiral al cicloalquilo, que también podrá ser opcionalmente sustituido con uno o más del grupo oxo, alquilo, cicloalquilo, halo, alcoxi, trifluoroalquilo o arilo. ----------

Los compuestos de la fórmula Ib poseen propiedades especialmente ventajosas, que podrán incluir actividades biológicas, como por ejemplo modelado de neutrofilia de rata incus-LPS, inhibición selectiva de la actividad de la MMP-9 y

MMP-12, e inhibición de estas actividades sin selectividad hacia la actividad MMP-1. Asimismo, estas propiedades ventajosas podrán incluir solubilidades que resaltan la preparación y administración de formas de dosis, y biodisponibilidad mejorada, en comparación con compuestos conocidos, por ejemplo, aquellos de la WO 2005/026120. -----

En otro procedimiento, el invento se relaciona con compuestos de la fórmula general Ic, ----------



(Ic)

en donde: ----------

* denota o representa un centro estereogénico o asimétrico de configuración definida seleccionado de (R, R), (S, S), (R, S) y (S,R); ----------

p es un entero de 1 a 3; ----------

R_{1c} es fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo o pirazolilo opcionalmente sustituido; en donde el sustituyente opcional podrá seleccionarse de uno o más entre alquilo, halo, alcoxi, trifluoroalquilo o arilo; ----------

R_{2c} es heterociclilo de 5-6 miembros que contienen N unido a través de un átomo N, que se fusiona opcionalmente al arilo, heteroarilo o que se fusiona en forma de espiral al cicloalquilo, que también podrá sustituise opcionalmente con uno o más del grupo oxo, alquilo, cicloalquilo, halo, alcoxi, trifluoroalquilo o arilo. ----------

En compuestos de la Fórmula Ic, R_{2c} representa heterociclilo de 5-6 miembros que contienen N unido a través del átomo N, que se fusiona opcionalmente al arilo, heteroarilo o se fusiona en forma de espiral al cicloalquilo, por ejemplo benzotriazinona, isoindolediona, pirimidinodiona, aza-spiro[4.5]decanodiona, benzo-oxazinodiona, imidazolidino-diona o ftalazinona. -------

Los compuestos de la fórmula Ic tienen propiedades especialmente ventajosas, que podrán incluir actividades biológicas, como por ejemplo el modelado de neutrofilia de rata incus-LPS, inhibición selectiva de la actividad de la MMP-9 y MMP-12, e inhibición de estas actividades sin selectividad hacia la actividad de la MMP-1. Además, estas propiedades ventajosas podrán incluir solubilidades que resaltan la preparación y la administración de formas de dosis, y biodisponibilidad mejora, en comparación con los compuestos conocidos, por ejemplo, aquellos de la WO 2005/026120. ----------

También se proporcionan los diastereómeros, isómeros rotativos, óxidos N, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, prodrogas y metabolitos que tienen el mismo tipo de actividad, como asimismo composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, sus metabolitos, diastereómeros, isómeros conformacionales, óxidos N, polimorfos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con un conductor farmacéuticamente aceptable y excipientes opcionalmente incluidos. ----------

RLL-895WO

En un procedimiento, el invento abarca compuestos de la Fórmula (I), que podrán incluir, a modo de ejemplo, lo siguiente, por ejemplo ----------

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

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil- 1,3- dioxo -1,3- dihidro -2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4- (6-metoxipiridin-3-il) fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 2), ----------

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

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

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

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

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

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

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

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 10), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*- isoindol -2-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 11), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo -1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compues-to Nro. 12), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Compues-to Nro. 13), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 14), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 15), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro- 2*H*- isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 16), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*- isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi -5- (4'-metoxibifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 17), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*) -il) etil]-5- [4'- (trifluorometil) bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 18), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3- dihidro- 2*H*-isoindol-2-il) etil]-5- (4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 19), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3- dihidro- 2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 20), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 21), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 22), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 -(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi ácido penta-noico (Compuesto Nro. 23), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 24), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2- (4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 25), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 26), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3 - dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 27), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 28), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-(4-pirimidin-5-ilfenil)ácido pentanoico (Compues-to Nro. 29), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 30), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-(4-piridin-3-ilfenil) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 31), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]- 3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*) -il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 32), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 33), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin - 3 (4*H*)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] ácido penta-noico (Compuesto Nro. 34), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 35), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 36), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3- benzotriazin - 3 (4*H*)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 37), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-{2-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il]etil}-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 38), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 39), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico(Compuesto Nro. 40), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 41), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il]etil}-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fe-nil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 42), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 43), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1*H*-pirazol-4-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 44), ----------

(2*S*,3*R*)-5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 45), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 46), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3,3'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 47), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 48), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 49), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 50), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 51), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 52), ----------

(2*S*,3*R*)-5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzo-triazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 53), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 54), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 55), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 56), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 57), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(3-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 58), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[6-(4-clorofenil)piridin-3-il]-2- [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 59), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 60), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[4-(4-clorofenil)-2-tienil]-2- [2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3- hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 61), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-tienil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 62), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 63), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 - [4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-tienil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 64), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 65), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 66), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3- benzotriazin -3 (4*H*)-il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 67), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 68), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3- benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 69), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 - [2-fluoro-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 70), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-cloro-4-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1, 3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 71), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 -[6-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 72), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 -[4-fluoro-3-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 73), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1, 3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 74), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3',6-difluoro-4'-metoxibifenil-3-il)-2- [2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 75), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4*H*) -il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 76), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 77), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 78), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-cloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*- isoindol- 2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 79), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(4-fluoro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 80), ----------

RLL-895WO

(2*S*,3*R*)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 81), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il) etil]-5-fenil ácido pentanoico (Compuesto Nro. 82), -------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-fenil ácido pentanoico (Compuesto Nro. 83), ----

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4(trifluorometil)fenil]ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 84), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4-*tert*-butilfenil)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H* -isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro.85), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)eti]-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 90), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 91), ----------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4H) -il) etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 92), ----------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4H) -il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 93), ----------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4H) -il) etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 94), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 95), ----------

(2S,3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 97), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 98), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 99), ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4'-isopropilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 100), ----------

(2S,3R)-5-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido penta-noico (Compuesto Nro. 101), ----------

(2S,3R)-5-(4'-butilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 102), ----------

(2S,3R)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 103), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 104), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 105), ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 106), ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 107), ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 108), ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 - [6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 109), ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 110), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 111), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 112), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 113), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3- benzotriazin- 3 (4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 114), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(7-metil- 4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 115), ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 116), ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 117), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 118), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 119), ----------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 121), ----------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 122), ----------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 123), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 124), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 125), ----------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 126), ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 127), ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2- [2- (8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 128), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(8-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 129), ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 130), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 131), ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 132), ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 133), ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 134), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 135), ----------

(2S,3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 136), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 137), ----------

(2S,3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4H) -il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 138), ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 139), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 140), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 141), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 142), ----------

(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 143), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 144), ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 145), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 146), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 147), ----------

(2S,3R)-5-[4-(6-cloropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 148), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 149), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 150), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 151), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(6-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 152), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 153), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 154), ----------

(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 -hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 155), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 156), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 157), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(7-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 158), ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 159), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 160), ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 161),----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 162), ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 163), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidro-xi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 164), ----------

(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] áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 165), ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 166), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 167), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 168), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 169), ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 170), ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 171), ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 172), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 173), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 174), ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 175), ----------

(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] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 176), ----------

(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] áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 177), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 178), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 179), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 180), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 181), ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 182), ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 183), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H) -il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 184), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2- [2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 185), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3- hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 186), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 187), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4*H*) -il) etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-hidro-xi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 188), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*) -il) etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-hidro-xi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 189), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 190), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4*H*)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 191), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 192), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 193), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 194), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 195), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3- hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1*H*)-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 196), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3- hidroxi-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 197), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-{2-[4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*) -il] etil} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 198), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1*H*)-il)etil] ácido pentanoio (Compuesto Nro. 199), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 200), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)etil]-3- hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 201), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(2,4-dioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-3(4*H*)-il)etil]- 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 202), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 203), ----------

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

(2R,3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 205), ----------

(2*R*,3*S*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 206), ----------

(2*R*,3*S*)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 207), ----------

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

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 209), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 210), ----------

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

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

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

(2*S*,3*R*)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2- [(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 214), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) metil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 215), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2- [(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 216), ----------

((2*S*,3*R*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2- [(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 217), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 218), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 219), ----------

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

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

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

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

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

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

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

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)- 2- {2- [4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il]etil} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 227),----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il)etil] - 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 228), ----------

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

(2*S*,3*R*)-2-[2-(8-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*) -il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 230), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(2,4-dioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 231), y ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-(2-{[(2-hidroxifenil) carbonil]amino}etil) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 232). ----------

En otro procedimiento, el presente invento se relaciona con un auxiliar quiral (4S)-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona que sería un elemento versátil para la síntesis asimétrica. Los auxiliares quirales se utilizan en una amplia variedad de transformaciones sintéticas que incluyen, a modo de ejemplo, condensación aldol asimétrica, alquilación estereoselectiva, reacción de Diels-Alder estereoselectiva, reacciones de Michael estereoselectivas, diferenciación estereoselectiva de grupos enantiotópicos en moléculas que contienen centros proquirales. El auxiliar quiral se utiliza en cantidades estoicométricas para inducir la formación estereoselectiva de centros estereogénicos. ----------

En otro procedimiento, el presente invento se relaciona con una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I en combinación con uno o más agentes terapéuticos utilizados para tratar diversas enfermedades inflamatorias y alérgicas. Ejemplos de los mencionados agentes terapéuticos incluyen, a modo de ejemplo: ----------

1) Agentes anti-inflamatorios, experimentales o comerciales (i) como por ejemplo agentes anti-inflamatorios no esteroidales piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos, fenamatos, pirazolonas, salicilatos, inhibidores de la

Quinasa/Catepsina MAP PDE-4/p38, antagonistas CCR-3, inhibidores iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2, inhibidores de adhesión celular (especialmente ICAM), agonistas de adenosina 2a (ii) Inhibidores de leucotrienos LTC4/LTD4/LTE4/LTB4-, inhibidores de 5-lipoxigenasas y antagonistas receptores PAF+, (iii) Inhibidores Cox-2 (iv) otros inhibidores de la MMP, (v) inhibidores de interleuquina-I (vi) corticosteroides tales como alclometasona, amcinonida, amelometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, cloticasona, ciclometasona, deflazacort, deprodona, dexbudesonida, diflorasona, difluprednato, fluticasona, flunisolida, halometasona, halopredona, hidrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126, dexametasona y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos de los mismos. Los corticosteroides preferidos incluyen, por ejemplo, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, y dexametasona; -

2) Agonistas-Beta, experimentales o comerciales (i) los agonistas β2 adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más de entre albuterol, salbutamol, biltolterol, pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol, terbutalina, bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol, carmoterol, arformoterol, formoterol, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos o se podrán

seleccionar más agonistas-β2 de aquellos de la técnica o que se descubran posteriormente. (ii) Los agonistas-β2 podrán incluir uno o más compuestos descriptos en, por ejemplo, las Patentes Norteamericanas Nos. 3,705,233; 3,644,353; 3,642,896; 3,700,681; 4,579,985; 3,994,974; 3,937,838; 4,419,364; 5,126,375; 5,243,076; 4,992,474; y 4,011,258; ---------

3) Agentes antihipertensivos, (i) inhibidores ACE, por ej., enalapril, lisinopril, valsartan, telmisartan y quinapril, (ii) antagonistas y agonistas receptores de angiotensina II, por ej., losartan, candesartan, irbesartan, valsartan y eprosartan, (iii) β-bloqueantes, y (iv) bloqueadores del canal de calcio; -

4) Agentes inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina, azatioprina y metotrexato, corticosteroides anti-inflamatorios; y ----------

5) Agentes anti-infecciosos (por ej. antibióticos, antivirales). ----------

DEFINICIONES. ----------

Las siguientes definiciones se aplican a los términos en la forma que se utilizan en la presente. ----------

El término "alquilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada monoradical que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos alquilo podrán interrumpirse opcionalmente por átomo(s) o grupo(s) seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, un grupo fenileno, sulfinilo, grupo sulfonilo o $-NR_{\alpha}-$, en donde R_{α} podrá ser hidrógeno, alquilo,

cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, acilo, aralquilo, $-C(=O)OR_\lambda$, SO_mR_ψ o $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$. Este término podrá ejemplificarse mediante grupos como ser 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 podrán sustituirse asimismo con uno o más sustituyentes seleccionados de alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxicarbonilamino, acido, ciano, halógeno, hidroxi, queto, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclil)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 donde R_λ y R_π se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carboxi}, nitro o $-SO_mR_\psi$ (en donde m es un entero de 0-2 y R_ψ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo). Salvo que se restrinja por definición, los sustituyentes alquilo podrán sustituirse por 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, $-NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-OC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, ciano, $-SO_mR_\psi$; o también podrá

interrumpirse un grupo alquilo por 1-5 átomos de grupos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o $-NR_\alpha-$ (en donde R_α, R_λ, R_π, m y R_ψ son lo definido anteriormente). Salvo que se restrinja de otro modo por la definición, todos los sustituyentes podrán sustituirse asimismo por 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, $-NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, ciano, y $-SO_mR_\psi$ (en donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo definido anteriormente); o un grupo alquilo como se define precedentemente tiene ambos sustituyentes en la forma definida con anterioridad y también se interrumpe por 1-5 átomos o grupos como se define precedentemente. ----------

El término "alquenilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a un grupo monoradical hidrocarburo no saturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono con geometría cis, trans o geminal. Los grupos alquenilo podrán ser opcionalmente interrumpidos por átomo(s) o grupo(s) independientemente seleccionado de oxígeno, azufre, fenileno, sulfinilo, sulfonilo y $-NR_\alpha-$ (en donde R_α es lo mismo que lo definido anteriormente). En el caso que el alquenilo se anexe a un heteroátomo, la doble unión no podrá ser alfa al heteroátomo. Los grupos alquenilo podrán sustituirse asimismo con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, $-NHC(=O)R_\lambda$, $-NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, oxo, queto, carboxialquilo, tiocarbonilo, carboxi, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi, heterociclilo, heteroarilo, alquil heterociclilo, alquil

heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, alcoxiamino, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro o SO_mR_ψ (en donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo definido con anterioridad). Salvo que se restrinja de otro modo en la definición, los sustituyentes alquenilo podrán sustituirse opcionalmente también por 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxi, 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 donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo definido 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 ejemplifican este término. ----------

El término "alquinilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a un monoradical de un hidrocarburo no saturado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono. Los grupos alquinilo podrán opcionalmente interrumpirse mediante átomo(s) o grupo(s) independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, fenileno, sulfinilo, sulfonilo y $-NR_\alpha-$ (en donde R_α es lo mismo que lo definido anteriormente). En el caso que los grupos alquinilo se anexen a un heteroátomo, la unión triple no podrá ser alfa al heteroátomo. Los grupos alquinilo podrán sustituirse asimismo con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, queto, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, $-NHC(=O)R_\lambda$, $-NR_\lambda R_\pi$, -

$NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$ or $-SO_mR_\psi$ (en donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo mismo que lo definido con anterioridad). Salvo que se restrinja de otro modo por la definición, los sustituyentes alquinilo podrán opcionalmente sustituirse también mediante 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, $-NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, ciano o $-SO_mR_\psi$ (en donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo mismo que lo definido con anterioridad). ----------

---

El término "cicloalquilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a grupos alquilo cíclicos de desde 3 a 20 átomos de carbono que tienen un anillo cíclico simple o anillos condensados múltiples, que podrán contener opcionalmente una o más uniones olefínicas, salvo que se restrinja de otro modo en la definición. Esos grupos cicloalquilo podrán incluir, por ejemplo, estructuras de anillo simples, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, y similares o estructuras de anillo múltiples, incluyendo adamantanilo, y grupos biciclo [2.2.1] heptano o alquilo cíclicos a los cuales se fusiona un grupo arilo, por ejemplo, indano, y similares. Se podrán incluir también las estructuras de anillos en espiral y fusionadas. Los grupos cilcloalquilo podrán sustituirse asimismo con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi,

aminosulfonilo, aminocarbonilamino, $-NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-NHC(=O)R_{\lambda}$, $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, nitro, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o SO_mR_{ψ} (en donde R_{λ}, R_{π}, m y R_{ψ} son lo mismo que lo definido con anterioridad). Salvo que se restrinja de otro modo por la definición, los sustituyentes cicloalquilo podrán opcionalmente sustituirse asimismo por 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, $-NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-OC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, ciano o $-SO_mR_{\psi}$ (en donde R_{λ}, R_{π}, m y R_{ψ} son lo mismo que lo definido con anterioridad). "Cicloalquilalquilo" se refiere al grupo alquil-cicloalquilo unido a través de una porción alquilo, en donde el alquilo y el cicloalquilo son lo mismo que lo definido con anterioridad.

El término "aralquilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere al alquilo-arilo unido a través de una porción alquilo (en donde el alquilo es lo definido precedentemente) y la porción alquilo contiene 1-6 átomos de carbono y arilo es lo que se define más abajo. Ejemplos de grupos aralquilo incluyen bencilo, etilfenilo, propilfenilo, naftilmetilo y similares.

El término "arilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a un sistema aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono, en donde el sistema de anillo podrá ser mono-, bi- o tricíclico y son grupos aromáticos carbocíclicos. Por ejemplo, los grupos arilo incluyen, a modo de ejemplo, anillo fenilo, bifenilo, antrilo o naftilo y similares, sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

halógneo (por *ej.*, F, Cl, Br, I), hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, acilo, ariloxi, CF_3, ciano, nitro, $COOR_\psi$, $NHC(=O)R_\lambda$, $-NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-SO_mR_\psi$, carboxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o amino carbonil amino, mercapto, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, tioalquilo, $-CONHR_\pi$, $-OCOR_\pi$, $-COR_\pi$, $-NHSO_2R_\pi$ o $-SO_2NHR_\pi$ (en donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo mismo que lo definido con anterioridad). Los grupos arilo opcionalmente podrán fusionarse con un grupo cicloalquilo, en donde el grupo cicloalquilo podrá contener opcionalmente heteroátomos seleccionados de O, N o S. Los grupos tales como fenilo, naftilo, antrilo, bifenilo, y similares ejemplifican este término. ----------

El término *"ariloxi"* denota el grupo O-arilo en donde el arilo es lo mismo que lo definido precedentemente. ---------

El término "heteroarilo," salvo que se especifique lo contrario, se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene 5 ó 6 átomos en anillo o un grupo aromático bicíclico o tricíclico que tiene de 8 a 10 átomos en anillo, con uno o más heteroátomo(s) seleccionados independientemente de N, O o S opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados de halógeno (por *ej.*, F, Cl, Br, I), hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, acilo, carboxi, arilo, alcoxi, aralquilo, ciano, nitro, heterociclilo, heteroarilo, $-NR_\lambda R_\pi$, CH=NOH, $-(CH_2)_wC(=O)R_\eta$ {en donde w es un entero de 0-4 y R_η es hidrógeno, hidroxi, OR_λ, $NR_\lambda R_\pi$, $-NHOR_\omega$ o -NHOH}, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$ $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-SO_mR_\psi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-O-C(=O)R_\lambda$, o $-O-C(=O)OR_\lambda$ (en donde m, R_ψ, R_λ y R_π son lo definido

anteriormente y R_{ω} es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo). Salvo que se restrinja de otro modo por la definción, los sustituyentes se anexan a un átomo en 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, piracinilo, tienilo, isoxazolilo, triacinilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, benztiacinilo, benztiacinonilo, benzoxacinilo, benzoxacinonilo, quinazonilo, carbazolilo, fenotiacinilo, fenoxacinilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, y similares. -

El término "heterociclilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico no aromático que tiene 5 a 10 átomos en donde 1 a 4 átomos de carbono de un anillo se reemplazan por heteroátomos seleccionados de O, S o N, y opcionalmente resultan benzofusionados o heretoarilo fusionados teniendo 5-6 miembros en el anillo y/o se sustituyen opcionalmente, en donde los sustituyentes se seleccionan de halógeno (por *ej.*, F, Cl, Br, I), hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, acilo, arilo opcionalmente sustituido, alcoxi, alcarilo, ciano, nitro, oxo, carboxi, heterociclilo opcionalmetne sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-C(=O)RΛ, -O-C(=O)ORΛ, -C(=O)NRΛRπ, SOmRψ, -O-C(=O)NRΛRπ, -NHC(=O)NRΛRπ, -NRΛRπ, mercapto, haloalquilo, tioalquilo, -COORψ, -COONHRΛ, -CORΛ, -NHSO2RΛ o SO2NHRΛ (en donde m, Rψ, RΛ y Rπ son lo definido con

anterioridad) o guanidina. El heterociclilo podrá incluir opcionalmente anillos que tienen uno o más uniones dobles. Esos sistemas de anillo podrán ser mono-, bi- o tricíclicos. El grupo carbonilo o sulfonilo podrá reemplazar átomo(s) de carbono del heterociclilo. Salvo que se restrinja de otro modo en la definición, los sustituyentes se anexan al átomo en el anillo, *es decir*, carbono o heteroátomo en el anillo. Asimismo, salvo que se restrinja de otro modo en la definición, el anillo heterociclilo podrá contener opcionalmente una o más unión(es) olefínica(s). Ejemplos de grupos heterociclilos incluyen benzotriazinona, isoindolediona, pirimidinadiona, aza-spiro[4.5]decanediona, benzo-oxacinediona, imidazolidinadiona, ftalacinona, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, benzoxacinilo, benztiacinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, carbaxolilo, indolilo, fenoxacinilo, fenotiacinilo, dihidropiridinilo, dihidroisoxazolilo, dihidrobenzofurilo, azabiciclohexilo, tiazolidinilo, dihidroindolilo, piridinilo, isoindol 1,3-diona, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperacinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, isoquinolinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina o piperacinilo y similares. ----------

El término *"cicloalquilalquilo"* se refiere a un grupo cicloalquilo unido a través de la porción alquilo, en donde el alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo son lo mismo que lo definido con anterioridad. ----------

El término *"Heteroarilalquilo"* se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de la porción alquilo, en donde el

alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y heteroarilo son lo mismo que lo definido con anterioridad. ----------

El término *"Heterociclilalquilo"* se refiere al grupo heterociclilo unido a través de la porción alquilo, en donde el alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y heterociclilo son lo mismo que lo definido con anterioridad. ----------

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

El término *"acilo"* se refiere a $-C(=O)R_4$ en donde R_4 es lo mismo que lo definido con anterioridad. ----------

El término *"tioacilo"* se refiere a $-C(=S)R_4$ en donde R_4 es lo mismo que lo definido con anterioridad; ----------

El término *"halógeno"* se refiere a fluor, cloro, bromo o yodo; ----------

El término "grupo saliente" se refiere a grupos que exhiben o potencialmente exhiben las propiedades de ser inestables en las condiciones sintéticas y también, de ser rápidamente separados de productos sintéticos conforme a las condiciones definidas. Ejemplos de grupos salientes incluyen, a modo de ejemplo, halógeno (por *ej.*, F, Cl, Br, I), triflatos, tosilato, mesilatos, alcoxi, tioalcoxi, o radicales hidroxi y similares. ----------

El término "grupos protectores" se refiere a porciones que evitan la reacción química en una ubicación de una molécula que se pretende dejar desafectada durante la modificación química de esa molécula. Salvo que se especifique lo contrario, los grupos protectores podrán utilizarse sobre grupos, como ser hidroxi, amino o carboxi. Ejemplos de grupos protectores se encuentran en *T.W. Greene y P.G.M. Wuts,*

"Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., que se incorpora a la presente por referencia. Las especies de los grupos protectores carboxílicos, grupos protectores amino o grupos protectores hidroxi empleados no son críticos, en la medida que las porciones/la porción derivada sea/sean estables en condiciones de reacciones posteriores y puedan ser removidos sin desorganizar el resto de la molécula. ----------

Los compuestos descriptos en la presente podrán contener uno o más átomos de carbono asimétricos y de este modo pasar como diastereómeros. Estos compuestos también podrán existir como confórmeros/rotámeros. Todas esas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen en la presente. Cada carbono estereogénico podrá ser de la configuración *R* o *S*. Aunque los compuestos específicos ejemplificados en esta solicitud podrán ilustrarse en una configuración estereoquímica particular, se preveen los compuestos que tienen ya sea la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o las mezclas de los mismos. ----------

El término *"sales farmacéuticamente aceptables"* que forman parte de este invento incluyen las sales de la porción de ácido carboxílico, que podrán prepararse reaccionando el compuesto con la base apropiada para proporcionar las sales de adición base correspondientes. Ejemplos de esas bases son hidróxido de metal álcali incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos metálicos de tierra alcalina como ser hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio. Asimismo las sales de bases orgánicas como ser lisina, arginina, guanidina, etanolamina, colina y similares;

bases inorgánicas por ej., amoníaco o sales de amoníaco sustituidas también se encuentran incluidos. En donde resultare apropiado, los compuestos del presente invento también podrán formar las sales de adición ácidas tratando esos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ej., hidrohaluros como ser clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como ser sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquilo y mono-arilsulfonatos como ser etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como ser acetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, etc. ------

Las formas de sales difieren del compuesto descripto en la presente en diversas propiedades físicas como ser solubilidad, pero las sales de otro modo resultan equivalentes para el objeto de este invento. ----------

El término "solvatos *farmacéuticamente aceptables*" se refiere a solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo solvatos con etanol y similares. Los mencionados solvatos también están comprendidos dentro del alcance de la revelación. Asimismo, algunas formas cristalinas para los compuestos descriptos en la presente podrán existir como *polimorfos* y como tales se apunta a incluirlos en el alcance de la revelación. --------

El término "polimorfos" incluye todas las formas cristalinas como asimismo las formas amorfas para los compuestos descriptos en la presente y como tal se incluyen en el presente invento. ----------

La frase "conductores farmacéuticamente aceptables" apunta a incluir material no tóxico, sólido inerte, semi-sólido o líquido de relleno, diluyente, de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo. ----------

El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por la agencia regulatoria del gobiero federal o de un estado, o enumerado en la Farmacopea de los EE.UU. u otras farmacopeas comúnmnente reconocidas para uso en animales, y más especialmente en seres humanos. ----------

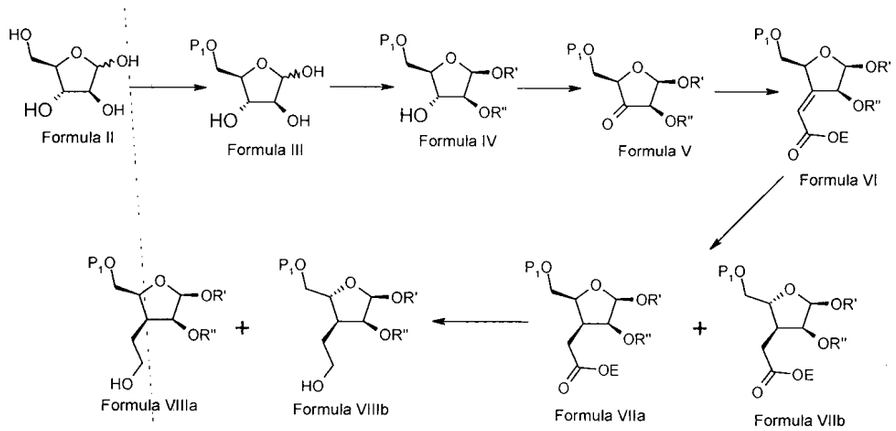
Ejemplos de estados inflamatorios y desórdenes de autoinmunidad en los cuales los compuestos del invento tienen potencialmente efectos beneficiosos en métodos de tratamiento podrán incluir, a modo de ejemplo, enfermedades del tracto respiratorio como por ejemplo asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alergenos), fibrosis cística, bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de perturbación respiratoria en adultos (ARDS), inflamación pulmonar crónica, rinitis y desórdenes inflamatorios del tracto respiratorio superior (URID), lesión pulmonar inducida por ventilación, silicosis, sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, displasia broncopulmonar, artritis, por *ej.*, artritis reumatoidea, osteoartritis, atritis infecciosa, artritis soriásica, artritis traumática, artritis rubéola, síndrome de Reiter, artritis gotosa y falta de articulación protésica, gota, sinovitis aguda, espondilitis y estados inflamatorios no articulares, por *ej.*, síndrome de disco intervertebral con hernia /quebrado / con prolapso, bursitis, tendinitis, tenosinovitis, síndrome fibromiálgico y demás estados

inflamatorios asociados con luxación de ligamentos y tono musculoeaquelético regional, desórdenes inflamatorios del tracto gastrointestinal, por *ej.*, colitis ulcerativa, diverticulitis, enfermedad de Crohn, enfermedades intestinales inflamatorias, síndrome intestinal irritable y gastritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, exocrinopatía de autoinmunidad, encefalomietilis autoinmune, diabetes, tumor de angiogénesis y metástasis, cáncer incluyendo carcinoma de mamas, colon, recto, pulmón, riñón, ovario, estómago, útero, páncreas, hígado, oral, laríngeo y de próstata, melanoma, leucemia aguda y crónica, enfermedad periodontal, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, degeneración muscular, hernia inguinal, degeneración retinal, retinopatía diabética, degeneración macular, hernia inguinal, degeneración retinal, retinopatía diabética, degeneración macular, inflamación ocular, enfermedades de reabsorción ósea, osteoporosis, osteopetrosis, reacción injerto contra huésped, rechazos de transplantes, sepsis, endotoxemia, síndrome de shock tóxico, tuberculosis, neumonía organizativa intersticial y criptogénica común, meningitis bacteriana, caquexia sistémica, caquexia secundaria a infección o maliciosa, caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirido (AIDS), malaria, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, fibrosis renal, fibrosis de hígado, pancreatitis, hepatitis, endometriosis, dolor, por *ej.*, asociadas con la inflamación y/o trauma, las enfermedades inflamatorias de la piel, por ej, dermatitis, dermatosis, úlceras dérmicas, psoriasis, eczema, vasculitis

sistémica, demencia vascular, trombosis, ateroesclerosis, restenosis, lesión de reperfusión, placa de calcificación, miocarditis, aneurisma, ataque apopléjico, hipertensión pulmonar, remodelación del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca. Aquellos imbuidos en la técnica apreciarán que la referencia del presente al tratamiento se extiende a la profilaxis como asimismo al tratamiento de estados establecidos. ----------

Los compuestos revelados en la presente podrán prepararse, por ejemplo, mediante técnicas bien conocidas en la síntesis orgánica y familiares para aquellos comúnmente imbuidos en la técnica de este invento. Además, los procesos descriptos en la presente podrán permitir la síntesis de los compuestos del presente invento. No obstante, estos no serán los únicos medios por medio de los cuales podrán sintetizarse los compuestos descritps en el invento. Asimismo, las diversas etapas sintéticas descriptas en la presente podrán realizarse en secuencias alternadas con el fin de proporcionar los compuestos deseados. ----------

Scheme-I



Los compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb podrán prepararse siguiendo, por ejemplo, las rutas sintéticas que se describen en el Esquema I. De este modo, un compuesto de la Fórmula II podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula III (en donde P_1 es un grupo protector sililo, por ejemplo, *tert*-butildimetilsilano, *tert*-butildifenilsilano o triisopropilsilano), que luego podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula IV (en donde P_1 se define como en la forma precedente, R' y R" juntos forman un grupo protector acetal, por ejemplo, isopropilideno o ciclohexilideno acetal). El compuesto de la Fórmula IV podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula V. El compuesto de la Fórmula V luego podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula VI (en donde E es un grupo alquilo tal como metilo, etilo y similares), que luego podrán hidrogenarse para formar compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. Los compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb podrán reducirse para formar compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb. ----------

Se podrá realizar la sililación de un compuesto de la Fórmula II para formar un compuesto de la Fórmula III con reactivos sibilantes como ser, por ejemplo, tert-butildimetilclorosilano, trifenilclorosilano, t-butil-difenilclorosilano ante la presencia de una base, por ejemplo, imidazol o trietilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, dimetil formamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. ----------

---

Se podrá realizar la acetonación de un compuesto de la Fórmula III para formar un compuesto de la Fórmula IV con acetona en exceso como un solvente, ante la presencia de un catalizador

ácido suave, por ejemplo, anhidrido de cobre (II) sulfato y ácido canforsulfónico, anhídrido de cloruro de zinc y una pequeña cantidad de ácido fosfórico, o cloruro férrico anhidro. Se podrá utilizar alternativamente trans-acetonación con dimetoxipropano ante la presencia de catalizadores ácidos como ser ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico o montmorillonita-K. ----------

El compuesto de la Fórmula IV podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula V, por ejemplo, utilizando oxidación *Swern* (Dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo) u oxidación de *Corey-Kim* (N-clorosuccinimida y Dimetilsulfuro) ante la presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina ante un solvente, por ejemplo, diclorometano o tolueno. Alternativamente, el compuesto de la Fórmula IV podrá oxidizarse en un compuesto de la Fórmula V en, por ejemplo, diclorometano o cloroformo con un agente oxidizante, como ser el reactivo de *Dess-Martin*, clorocromato de piridinio (PCC) o dicromato de piridinio (PDC). La oxidación del compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V también podrá realizarse catalíticamente utilizando, por ejemplo, 2,2,6,6,-tetrametilpiperidina N-oxilo (TEMPO) y los derivados 4-sustituidos del mismo, 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 como catalizador, ante la 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, hipodromito de sodio o hipodromito de potasio en un solvente, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, acetado de etilo, acetato de butilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno, acetona, éter dietilo, éter metilo tert-butilo, pentano, hexano o mezclas de los mencionados solventes. ----------

El compuesto de la Fórmula V podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula VI, por ejemplo, a través de la reacción *Horner-Wadsworth-Emmons*, así un compuesto de la Fórmula V podrá reaccionar con fosfonato carbaniones (producidos *in situ* mediante tratamiento de trimetilfosfonoacetato o trietilfosfonoacetato con una base, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, tert-butóxido de potasio, tert-butóxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietano para dar un compuesto de la Fórmula VI. Alternativamente, la reacción de *Wittig* podrá ser realizada utilizando el reactivo preformado de *Wittig* tal como (carboetoximetileno)-trifenilfosforano. ----------

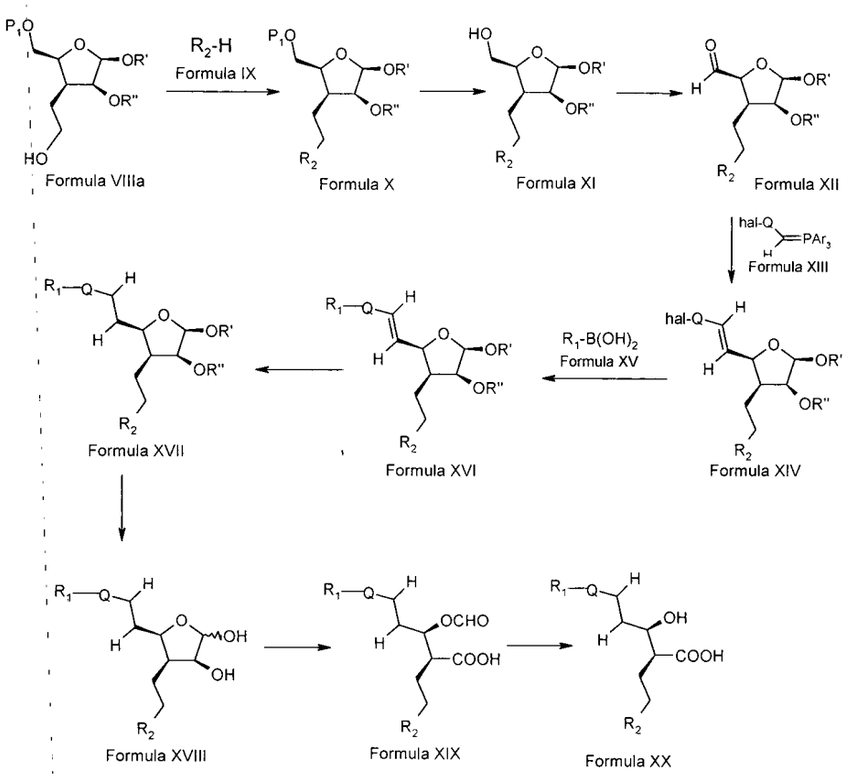
Podrá llevarse a cabo la hidrogenación de un compuesto de la Fórmula VI para formar compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb con paladio sobre carbono ante la presencia de hidrógeno, en un solvente adecuado, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezcla(s) de los mismos. ----------

Los compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb podrán reducirse para dar compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb ante la presencia de un agente reductor, por ejemplo, hidruro de

aluminio litio, borohidruro trietilo de litio o borohidruro de sodio, ante la presencia de un aditivo, por ejemplo, cloruro de litio o cloruro de aluminio, en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dietiléter o diglime. ----------

---

Scheme-II



Los compuestos de la Fórmula XX podrán prepararse, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas ilustradas en el Esquema II. De este modo, un compuesto de la Fórmula VIIIa (en donde P_1, R' y R'' son lo mismo que lo definido con anterioridad), podrán reaccionar con un compuesto de la Fórmula IX (en donde R_2 es un heterociclilo que contiene N- o un heteroarilo) para dar un compuesto de la Fórmula X. El compuesto de la Fórmula X podrá sufrir desprotección para

formar un compuesto de la Fórmula XI que ante la oxidación podrá dar un compuesto de la Fórmula XII. El compuesto de la Fórmula XII al reaccionar con un compuesto de la Fórmula XIII (en donde Q es lo mismo que lo definido con anterioridad, hal es Cl, Br o I y Ar es fenilo) podrá formar un compuesto de la Fórmula XIV. El compuesto de la Fórmula XIV luego podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula XV (en donde R_1 es lo mismo que lo definido anteriormente) para formar un compuesto de la Fórmula XVI que podrá luego hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XVII. El compuesto de la Fórmula XVII podrá sufrir desprotección para formr un compuesto de la Fórmula XVIII que después podrá dividirse oxidativamente para formar un compuesto de la Fórmula XIX. El compuesto de la Fórmula XIX podrá desformilarse para formar un compuesto de la Fórmula XX. ---

La reacción del compuesto de la Fórmula VIIIa con un compuesto de la Fórmula IX para dar un compuesto de la Fórmula X podrá llevarse a cabo utilizando trifenilfosfina o tributilfosfina y azodicarboxilato dietilo, azodicarboxilato diisoproil o 1,1'-azodicarbonildipiperidina en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o tolueno. -------

---

El compuesto de la Fórmula X podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XI con agentes desprotectores, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamoníaco o fluoruro de potasio en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, éter dietilo o dioxano, opcionalmente ante la presencia de éteres corona como ser, por ejemplo, 18-corona-6. La oxidación de un compuesto de la Fórmula XI para

dar un compuesto de la Fórmula XII podrá realizarse similarmente como la conversión de un compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V. -

El compuesto de la Fórmula XII podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula XIV reaccionando con un compuesto de la Fórmula XIII (reactivo de *Wittig, es decir,* un ilido, preparado mediante reacción de una sal de fosfonio, a su vez preparada de trifenilfofina y haluro alquilo, en un solvente por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilo sulfóxido o éter dietilo, con una base fuerte, por ejemplo, n-butillito, hidruro de sodio o potasio tert-butóxido). ----------

La reacción de un compuesto de la Fórmula XIV con un compuesto de la Fórmula XV podrá llevarse a cabo ante la presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0), tetraquis (tricicloheхilfosfna) paladio (0), tetraquis (tri-tert-butilfosfina) paladio (0) o acetato de paladio y trifenilfosfina ante la presencia de una base por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un solvente orgánico, por ejemplo, tolueno, dimetilo sulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o éter dietilo.

La hidrogenación de un compuesto de la Fórmula XVI para formar un compuesto de la Fórmula XVII podrá realizarse similarmente como conversión de un compuesto de la Fórmula VI a compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. ----------

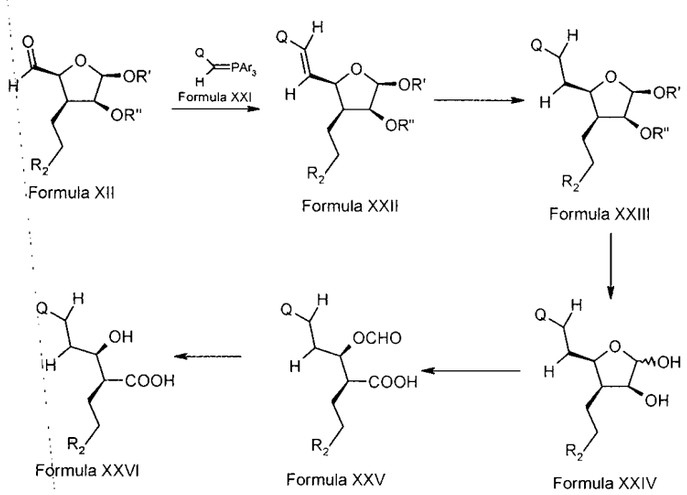
El compuesto de la Fórmula XVII podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XVIII con ácido perclórico, ácido acético o ácido clorhídrico en solvente(s), por ejemplo,

acetonitrilo, agua, tetrahidrofurano o mezcla(s) de los mismos. ----------

La conversión de un compuesto de la Fórmula XVIII para formar un compuesto de la Fórmula XIX podrá realizarse mediante división diol ante la presencia de, por ejemplo, metaperiodato de sodio, tetraacetato de plomo, clorocromato de piridinio o dióxido de manganeso, en co-solventes, por ejemplo, tert-butanol-agua, metanol-tetrahidrofurano o tert-butanol-tetrahidrofurano, seguido de oxidación con, por ejemplo, permangnato de potasio o con una mezcla de fosfato dihidrogenado de sodio, clorito de sodio y peróxido de hidrógeno. ----------

El compuesto de la Fórmula XIX podrá desformilarse para formar un compuesto de la Fórmula XX ante la presencia de una base por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio o trietilamina en un solvente, por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano o mezcla(s) de los mismos. ----------

Scheme-III



Los compuestos de la Fórmula XXVI podrán prepararse mediante las siguientes rutas sintéticas, por ejemplo, como se ilustra en el Esquema III. De este modo, un compuesto de la Fórmula XII podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula XXI (en donde Q es lo mismo que lo definido anteriormente y Ar es fenilo) para formar un compuesto de la Fórmula XXII (en donde R_2 es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N-), que asimismo podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XXIII. El compuesto de la Fórmula XXIII podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XXIV, que luego podrá dividirse oxidativamente para dar un compuesto de la Fórmula XXV. El compuesto de la Fórmula XXV podrá luego desformilarse para formar un compuesto de la Fórmula XXVI. ----------

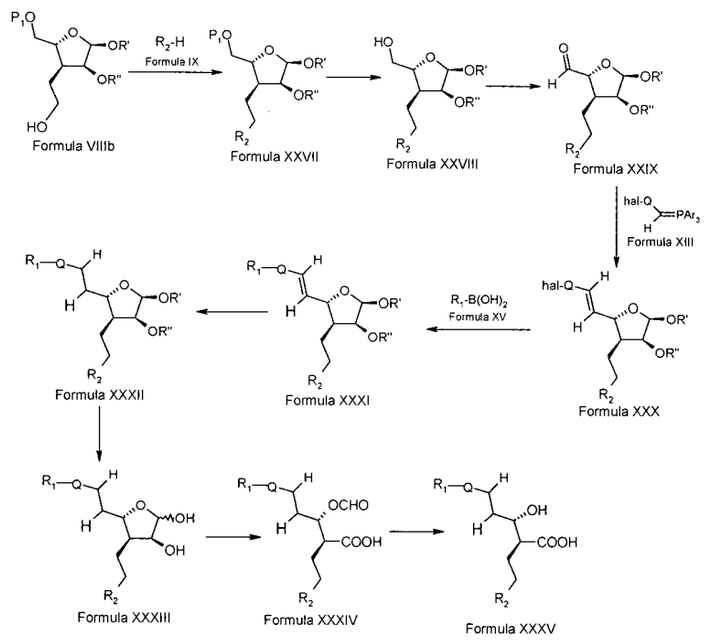
La reacción de un compuesto de la Fórmula XII con un compuesto de la Fórmula XXI para formar un compuesto de la Fórmula XXII podrá realizarse similarmente como conversión de un compuesto de la Fórmula XII en un compuesto de la Fórmula XIV. La hidrogenación de un compuesto de la Fórmula XXII para dar un compuesto de la Fórmula XXIII podrá realizarse en condiciones similares como las de la conversión del compuesto de la Fórmula VI en compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb.----------

La desprotección de un compuesto de la Fórmula XXIII para dar un compuesto de la Fórmula XXIV podrá realizarse similarmente como conversión de un compuesto de la Fórmula XVII en un compuesto de la Fórmula XVIII. La división oxidativa de un compuesto de la Fórmula XXIV para formar un compuesto de la Fórmula XXV podrá realizarse en condiciones similares a las de

conversión de un compuesto de la Fórmula XVIII en un compuesto de la Fórmula XIX. ----------

La desformilación de un compuesto de la Fórmula XXV para formar un compuesto de la Fórmula XXVI podrá realizarse similarmente a la conversión de un compuesto de la Fórmula XIX para dar un compuesto de la Fórmula XX. ----------

Scheme-IV



Los compuestos de la Fórmula XXXV podrán prepararse, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas ilustradas en el Esquema IV. De este modo, un compuesto de la Fórmula VIIIb (en donde P_1, R' y R'' son lo mismo que lo definido con anterioridad), podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula IX (en donde R_2 es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N- para dar un compuesto de la Fórmula XXVII. El compuesto de la Fórmula XXVII podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XXVIII, que ante la oxidación dará un compuesto de la Fórmula XXIX. El compuesto de la Fórmula XXIX ante la

reacción con un compuesto de la Fórmula XIII podrá formar un compuesto de la Fórmula XXX que luego podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula XV (en donde R_1 es lo mismo que lo definido con anterioridad) para formar un compuesto de la Fórmula XXXI. El compuesto de la Fórmula XXXI podrá luego hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XXXII que después podrá sufrir desprotección para formar un compuesto de la Fórmula XXXIII. El compuesto de la Fórmula XXXIII podrá dividirse oxidativamente para formar un compuesto de la Fórmula XXXIV. El compuesto de la Fórmula XXXIV luego podrá desformilarse para formar un compuesto de la Fórmula XXXV. ----------

La reacción de un compuesto de la Fórmula VIIIb con un compuesto de la Fórmula IX para dar un compuesto de la Fórmula XXVII podrá realizarse similarmente como en la conversión de un compuesto de la Fórmula VIIIa para formar un compuesto de la Fórmula X. ----------

La desprotección de un compuesto de la Fórmula XXVII para dar un compuesto de la Fórmula XXVIII podrá realizarse similarmente como la desprotección de un compuesto de la Fórmula X para formar un compuesto de la Fórmula XI. -------

La oxidación de un compuesto de la Fórmula XXVIII para dar un compuesto de la Fórmula XXIX podrá realizarse similarmente como en la conversión de un compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V. -------

La reacción de un compuesto de la Fórmula XXIX con un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula XXX podrá realizarse en condiciones similares a las de

la conversión de un compuesto de la Fórmula XII para formar un compuesto de la Fórmula XIV. ----------

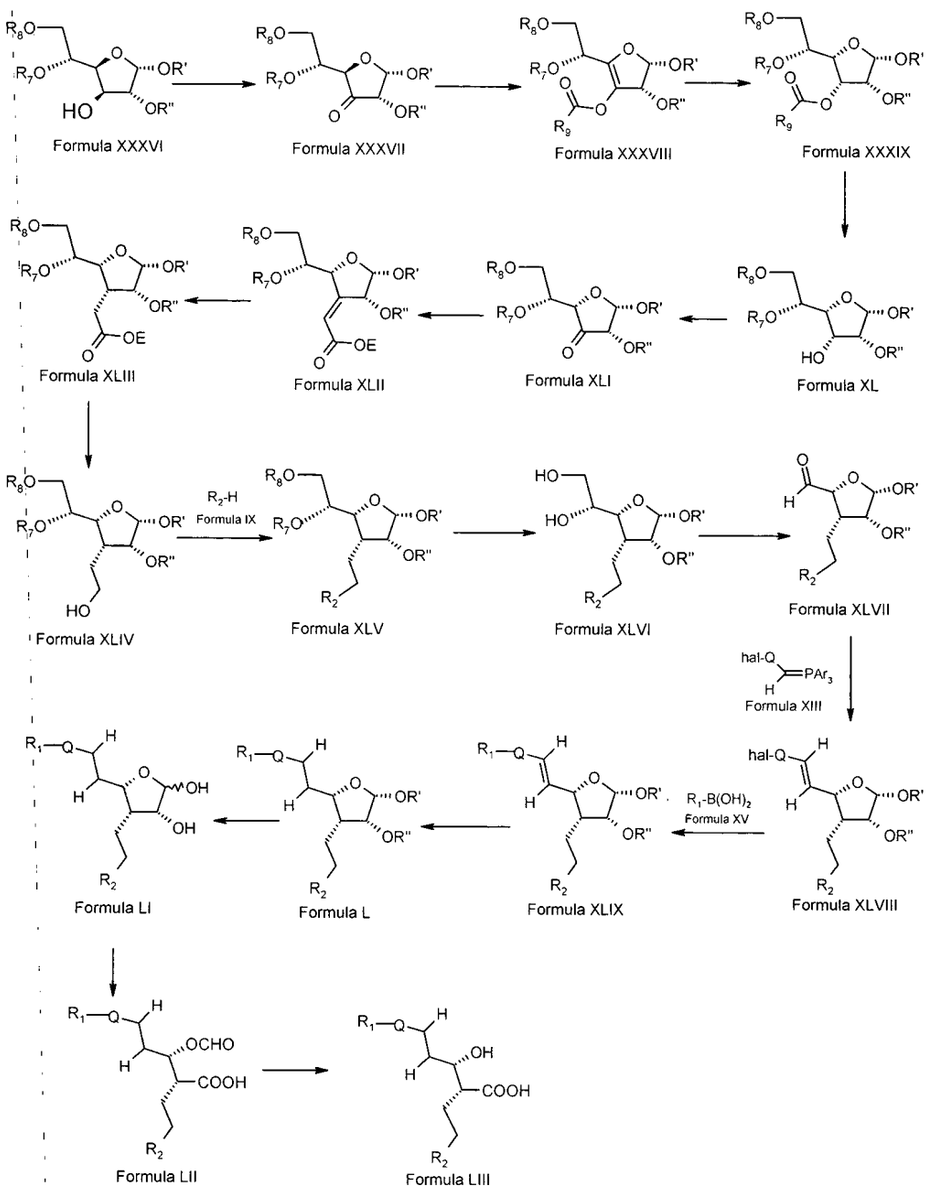
El acomplamiento de un compuesto de la Fórmula XXX con un compuesto de la Fórmula XV para formar un compuesto de la Fórmula XXXI podrá realizarse similarmente a la conversión de un compuesto de la Fórmula XIV para formar un compuesto de la Fórmula XVI. ----------

La hidrogenación de un compuesto de la Fórmula XXXI para formar un compuesto de la Fórmula XXXII podrá realizarse similarmente como conversión de un compuesto de la Fórmula VI para formar un compuesto de las Formulas VIIa y VIIb. El compuesto de la Fórmula XXXII podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XXXIII en condiciones similares a las de conversión de un compuesto de la Fórmula XVII para formar un compuesto de la Fórmula XVIII. ---------

La división oxidativa de un compuesto de la Fórmula XXXIII para formar un compuesto de la Fórmula XXXIV podrá realizarse similarmente como la conversión de un compuesto de la Fórmula XVIII para dar un compuesto de la Fórmula XIX.

La desformilación de un compuesto de la Fórmula XXXIV para formar un compuesto de la Fórmula XXXV podrá realizarse en condiciones similares a las de conversión de un compuesto de la Fórmula XIX para formar un compuesto de la Fórmula XX. --

Scheme-V



Los compuestos de la Fórmula LIII podrán prepararse, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas que se ilustran en el Esquema V. De este modo, un compuesto de la Fórmula XXXVI (en donde R_7 y R_8 juntos forman un grupo protector acetal, por ejemplo, acetal isopropilideno, R' y R" son lo mismo que lo

descripto con anterioridad) podrán oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula XXXVII que luego podrá convertirse para formar un compuesto de la Fórmula XXXVIII (en donde R_9 es alquilo o arilo). El compuesto de la Fórmula XXXVIII podrá hidrogenarse para dar un compuesto de la Fórmula XXXIX que luego podrá hidrolizarse para dar un compuesto de la Fórmula XL. El compuesto de la Fórmula XL podrá oxidizarse para dar un compuesto de la Fórmula XLI que luego podrá convertirse para formar un compuesto de la Fórmula XLII. El compuesto de la Fórmula XLII podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XLIII que luego podrá reducirse para formar un compuesto de la Fórmula XLIV. El compuesto de la Fórmula XLIV después podrá reaccionarse con un compuesto de la Fórmula IX (en donde R_2 es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N-) para obtener un compuesto de la Fórmula XLV que después podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XLVI. El compuesto de la Fórmula XLVI podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula XLVII que luego podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula XLVIII. El compuesto de la Fórmula XLVIII después podrá reaccionarse con un compuesto de la Fórmula XV (en donde R_1 es lo mismo que lo definido con anterioridad) para dar un compuesto de la Fórmula XLIX que luego podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula L. El compuesto de la Fórmula L se deprotegerá para formar un compuesto de la Fórmula LI que después podrá dividirse oxidativamente para formar un compuesto de la Fórmula LII. El compuesto de la Fórmula LII luego se desformilará para formar un compuesto de la Fórmula LIII. ----------

La oxidación de un compuesto de la Fórmula XXXVI para formar un compuesto de la Fórmula XXXVII podrá realizarse en condiciones similares a las de oxidación de un compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V. El compuesto de la Fórmula XXXVII podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula XXXVIII ante la presencia de, por ejemplo, anhídrido acético o anhídrido benzoico ante la presencia de una base, como por ejemplo, piridina, trietilamina o morfolina. ----------

El compuesto de la Fórmula XXXVIII podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XXXIX similarmente como en la hidrogenación de un compuesto de la Fórmula VI para dar compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. La hidrólisis de un compuesto de la Fórmula XXXIX para formar un compuesto de la Fórmula XL podrá realizarse con una base, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o metóxido de sodio ante la presencia de un solvente, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol. El compuesto de la Fórmula XL podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula XLI similarmente al de la conversión de un compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V. ----------

La conversión de un compuesto de la Fórmula XLI para formar un compuesto de la Fórmula XLII podrá realizarse en condiciones similares a las de conversión de un compuesto de la Fórmula V para formar un compuesto de la Fórmula VI. El compuesto de la Fórmula XLII podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XLIII similarmente al de la conversión de un compuesto de la Fórmula VI en compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. La

reducción de un compuesto de la Fórmula XLIII para formar un compuesto de la Fórmula XLIV podrá realizarse en condiciones similares a las de la reducción de compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb para formar compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb. La reacción de un compuesto de la Fórmula XLIV con un compuesto de la Fórmula IX para formar un compuesto de la Fórmula XLV podrá realizarse similarmente a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula VIIIa para formar un compuesto de la Fórmula X. ----------

---

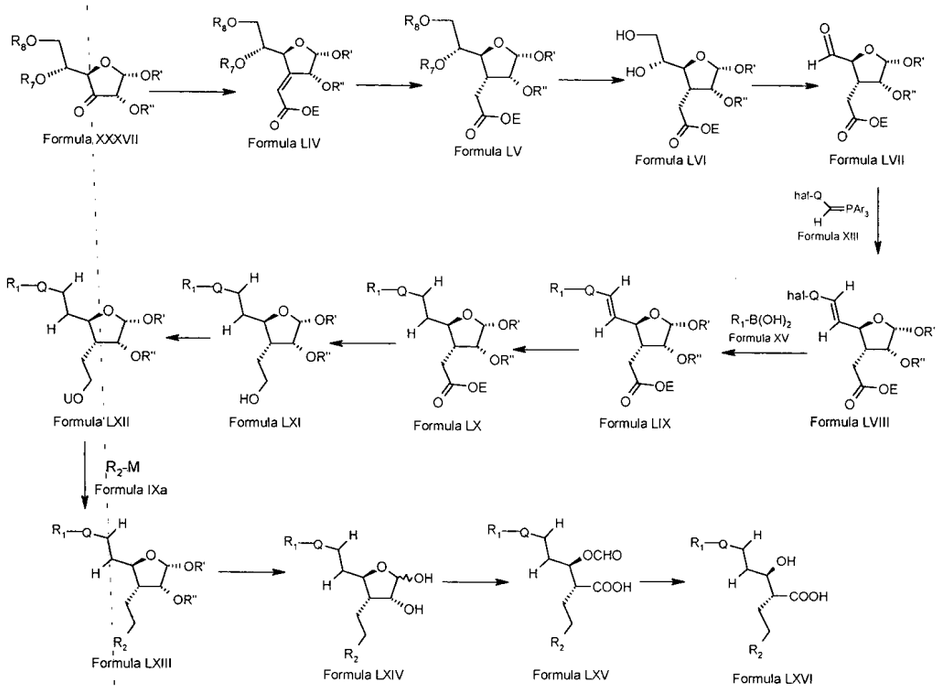
La desprotección de acetonida selectiva de un compuesto de la Fórmula XLV para formar un compuesto de la Fórmula XLVI podrá realizarse con ácido perclórico en un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietilo o ácido trifluoroacético en diclorometano. La oxidación de un compuesto de la Fórmula XLVI para formar un compuesto de la Fórmula XLVII podrá realizarse con, por ejemplo, metaperiodato de sodio, tetraacetato de plomo, clorocromato de piridinio o dióxido de manganeso en un solvente, por ejemplo, acetona, metanol, etanol o tert-butanol. ----------

La reacción de un compuesto de la Fórmula XLVII con un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula XLVIII podrá realizarse similarmente a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula XII para formar un compuesto de la Fórmula XIV. El acoplamiento de un compuesto de la Fórmula XLVIII con un compuesto de la Fórmula XV para formar un compuesto de la Fórmula XLIX podrá realizarse similarmente a la conversión de un compuesto de la Fórmula XIV para formar un compuesto de la Fórmula XVI. El compuesto de la

Fórmula XLIX podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula L en condiciones similares a las de la conversión del compuesto de la Fórmula VI en compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. La desprotección de un compuesto de la Fórmula L para dar un compuesto de la Fórmula LI podrá realizarse en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula XVII para formar un compuesto de la Fórmula XVIII. ----------

La división oxidativa de un compuesto de la Fórmula LI para formar un compuesto de la Fórmula LII podrá realizarse similarmente a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula XVIII para formar un compuesto de la Fórmula XIX. El compuesto de la Fórmula LII podrá desformilarse en un compuesto de la Fórmula LIII en condiciones similares a las de la conversión de compuestos de la Fórmula XIX para formar un compuesto de la Fórmula XX. ----------

Scheme-VI



Los compuestos de la Fórmula LXVI podrán prepararse, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas como se ilustra en el Esquema VI. De este modo, un compuesto de la Fórmula XXXVII (en donde R_7, R_8, R' y R" son lo mismo que lo descripto anteriormente) podrán convertirse para formar un compuesto de la Fórmula LIV que podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula LV. El compuesto de la Fórmula LV podrá desprotegerse selectivamente para formar un compuesto de la Fórmula LVI que ante la oxidación, podrá formar un compuesto de la Fórmula LVII. El compuesto de la Fórmula LVII podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula LVIII que después podrá acoplarse con un compuesto de la Fórmula XV (en donde R_1 es lo mismo que lo definido con anterioridad) para dar un compuesto de la Fórmula LIX. El compuesto de la Fórmula LIX podrá hidrogenarse para

formar un compuesto de la Fórmula LX que luego se reducirá para formar un compuesto de la Fórmula LXI. El compuesto de la Fórmula LXI podrá activarse para formar un compuesto de la Fórmula LXII (en donde U es un gruvo activador O-, por ejemplo, mesilo, tosilo o triflato), que después podrán reaccionarse con un compuesto de la Fórmula IXa (en donde R_2 es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N- y M es un metal, por ejemplo, potasio, litio o sodio) para formar un compuesto de la Fórmula LXIII. El compuesto de la Fórmula LXIII podrá luego desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula LXIV que podrá dividirse oxidativamente para formar un compuesto de la Fórmula LXV. El compuesto de la Fórmula LXV podrá desformilarse para formar un compuesto de la Fórmula LXVI. -

El compuesto de la Fórmula XXXVII podrá convertirse para formar un compuesto de la Fórmula LIV en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula V para formar un compuesto de la Fórmula VI. La hidrogenación de un compuesto de la Fórmula LIV para formar un compuesto de la Fórmula LV podrá realizarse en forma similar a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula VI para formar compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. -----

El compueto de la Fórmula LV podrá desprotegerse en forma selectiva de un compuesto de la Fórmula LVI en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula XLV para dar un compuesto de la Fórmula XLVI. El compuesto de la Fórmula LVI podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula LVII similarmente al de la conversión de un compuesto

de la Fórmula XLVI para formar un compuesto de la Fórmula XLVII. ----------

La reacción de un compuesto de la Fórmula LVII con un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula LVIII podrá realizarse en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula XII para formar un compuesto de la Fórmula XIV. El compuesto de la Fórmula LVIII podrá acoplarse con un compuesto de la Fórmula XV para dar un compuesto de la Fórmula LIX en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula XIV para formar un compuesto de la Fórmula XVI. La hidrogenación de un compuesto de la Fórmula LIX para formar un compuesto de la Fórmula LX podrá realizarse en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula VI para formar compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. ----------

El compuesto de la Fórmula LX podrá reducirse para formar un compuesto de la Fórmula LXI en condiciones similares a las de la conversión del compuesto de las Fórmulas VIIa y VIIb para formar compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb. -----

Se podrá activar un compuesto de la Fórmula LXI para formar un compuesto de la Fórmula LXII en un solvente, por ejemplo, diclorometano, tolueno o dicloroetano, utilizando una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina o metilmorfolina-N, utilizando un cloruro de sulfonilo adecuado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de sulfonilo p-tolueno. La reacción de un compuesto de la Fórmula LXII con un compuesto de la Fórmula IXa para producir un compuesto de la

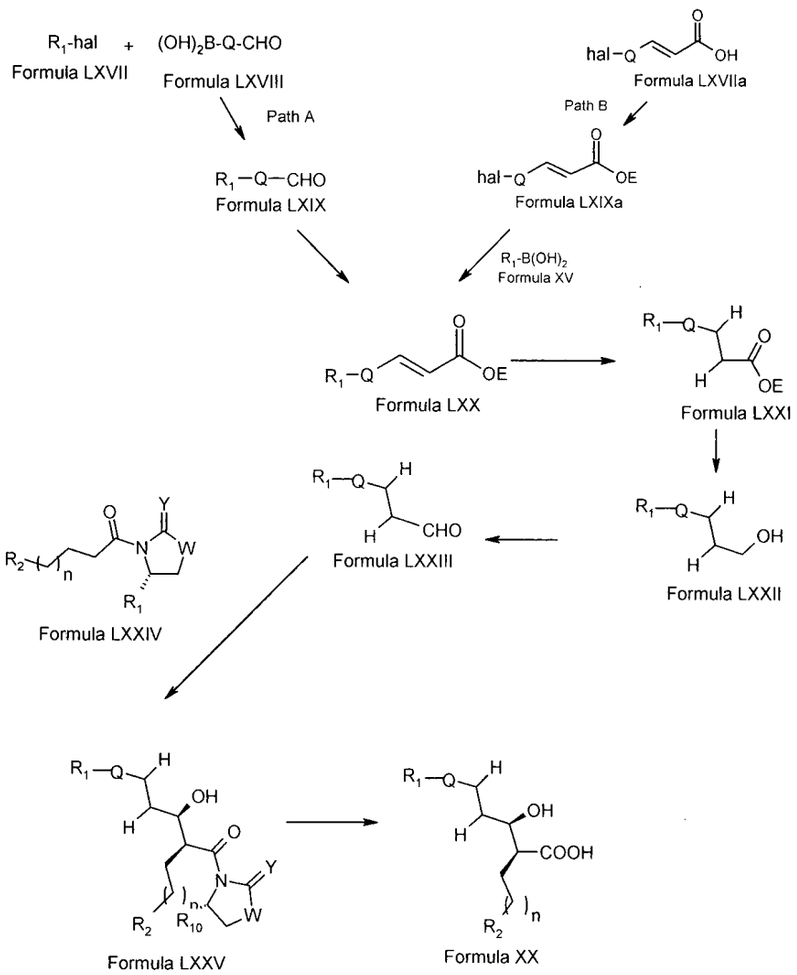
Fórmula LXIII podrá realizarse en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, dimetilacetamida. Alternativamente, se podrá realizar la reacción de un compuesto de la Fórmula LXII con un compuesto de la Fórmula IX para producir un compuesto de la Fórmula LXIII ante la presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, Pert-butóxido de potasio, (m)etóxido de sodio en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, o dimetilacetamida. Alternativamente, se podrá convertir un compuesto de la Fórmula LXI en un compuesto de la Fórmula LXIII siguiendo protocolos similares a los de la reacción de un compuesto de la Fórmula VIIIa con un compuesto de la Fórmula IX para dar un compuesto de la Fórmula X. ----------

---

El compuesto de la Fórmula LXIII podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula LXIV en forma similar a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula XVII para formar un compuesto de la Fórmula XVIII. ----------

Se podrá realizar la división oxidativa de un compuesto de la Fórmula LXIV para dar un compuesto de la Fórmula LXV similarmente a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula XVIII para formar un compuesto de la Fórmula XIX. Se podrá desformilar el compuesto de la Fórmula LXV para formar un compuesto de la Fórmula LXVI en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula XIX para formar un compuesto de la Fórmula XX. ----------

Scheme-VII



Los compuestos de la Fórmula XX también podrán prepararse, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas alternadas que ilustra el Esquema VII. De este modo, un compuesto de la Fórmula LXVII podrá acoplarse con un compuesto de la Fórmula LXVIII para formar un compuesto de la Fórmula LXIX (en donde R_1 y Q son lo mismo que lo definido anteriormente), que luego podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula LXX (Camino A)(en donde E es lo mismo que lo definido con anterioridad). Alternativamente, el compuesto de la Fórmula LXVIIIa podrá sufrir esterificación para dar un compuesto de la Fórmula

LXIXa, que se acoplará con un compuesto de la Fórmula XV para formar un compuesto de la Fórmula LXX (Camino B) (en donde E es lo mismo que lo definido con anterioridad). El compuesto de la Fórmula LXX podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula LXXI, que luego podrá reducirse para formar un compuesto de la Fórmula LXXII. El compuesto de la Fórmula LXXII podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula LXXIII, que luego podrá reaccionarse con un compuesto de la Fórmula LXXIV (en donde, cuando R_2 es heterociclilo o heteroarilo que contiene N-, Y y W podrán ser oxígeno o azufre, R_{10} podrá ser alquilo, arilo o aralquilo y n es lo definido con anterioridad) para formar un compuesto de la Fórmula LXXV. El compuesto de la Fórmula LXXII asimismo podrá hidrolizarse para formar un compuesto de la Fórmula XX. ----------

El acoplamiento de un compuesto de la Fórmula LXVII con un compuesto de la Fórmula LXVIII para formar un compuesto de la Fórmula LXIX podrá realizarse similarmente como en la conversión de un compuesto de la Fórmula XIV para formar un compuesto de la Fórmula XVI. ----------

La conversión de un compuesto de la Fórmula LXIX para formar un compuesto de la Fórmula LXX podrá realizarse en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula V para formar un compuesto de la Fórmula VI. La esterificación de un compuesto de la Fórmula LXVIIIa para dar un compuesto de la Fórmula LXIXa podrá realizarse en un solvente, por ejemplo, metanol, etanol, tert-butanol o alcohol bencilo con un agente halogenante, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. El acoplamiento de un compuesto de la Fórmula LXIXa

con un compuesto de la Fórmula XV para formar un compuesto de la Fórmula LXX podrá realizarse similarmente a la conversión de un compuesto de la Fórmula XIV para formar un compuesto de la Fórmula XVI. -

El compuesto de la Fórmula LXX podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula LXXI en forma similar al de la conversión de un compuesto de la Fórmula VI en compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. Se podrá realizar la reducción de un compuesto de la Fórmula LXXI para formar un compuesto de la Fórmula LXXII en condiciones similares a las de la reducción de compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb para formar compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb. Se podrá oxidizar el compuesto de la Fórmula LXXII para formar un compuesto de la Fórmula LXXIII en forma similar al de la oxidación de un compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V. ----------

El agregado de aldol asimétrico de un compuesto de la Fórmula LXXIII con un compuesto de la Fórmula LXXIV para formar un compuesto de la Fórmula LXXIV podrá realizarse generando los enolatos con cloruro de titanio, triflato de boron dibutilo, cloruro de boron dialquilo o trifalto de estaño(II), ante la presencia de una base, por ejemplo, diisopropiletilamina, tetrametiletelenodiamina, tributil-amina, N-etilpiperidina, 1,4-diazabiciclo [2.2.2] octano, 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilpropileno-diamina, o (-) esparteina, en un solvente, por ejemplo, diclorometano, o éter dietilo. --------

Se podrá realizar la hidrólisis de un compuesto de la Fórmula LXXIV para formar un compuesto de la Fórmula XX con peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio, ante la presencia de un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, agua o mezcla(s) de los mismos. ----------

Los compuestos Nros. 1 to 81, 86-88, 90-95, 97-119, 121-142, 144-203, 211-213 y 226-232 se prepararon siguiendo los Esquemas I y II. Los compuestos Nros. 82 a 85, y 204 se prepararon siguiendo los Esquemas I, II y III. Los compuestos Nros. 143, y 208 se prepararon siguiento el Esquema IV. Los compuestos Nros. 120, y 205-207 Se prepararon siguiento el Esquema V. Los compuestos Nros. 89, y 96 se prepararon siguiendo el Esquema VI. Los compuestos Nros. 86, 209-210 y 214-225 Se prepararon siguiendo el Esquema VII. ----------

---

En los esquemas precedentes, donde se mencionan bases, ácidos, solventes, agentes condensadores, agente reductor, agente desprotector, agentes hidrolizantes, catalizadores metálicos específicos, etc., deberá entenderse que también se podrán utilizar otros ácidos, bases, solventes, agentes condensadores, agentes reductores, agentes desprotectores, agentes hidrolizantes, catalizadores metálicos, etc., conocidos para aquellos imbuidos en la técnica. En forma similar, se podrá ajustar la temperatura de reacción y duración de las reacciones de acuerdo con los requerimientos que surjan durante el proceso. ----------

Se especifican los siguientes ejemplos para demostrar los procedimientos sintéticos generales para la preparación de

compuestos representativos del presente invento. Se proporcionan ejemplos a fin de ilustrar el aspecto especial de la revelación y no limitar el alcance del presente invento. --

---

EJEMPLOS. ---

Síntesis de los materiales de inicio: ---

Síntesis del 6-metil-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona. ---

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento delineado en *J. Med. Chem.*, (1992), 35(14), 2626-2630. ---

---

Se prepararon los siguientes análogos de 6-metil-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona en forma análoga, ---

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 ---

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

Síntesis de 5-tert-butil-1H-isoindole-1,3(2H)-diona --------

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento delineado en *Chem. Ber.*, (1877), 10, 1163. ---

Masa (m/z): 204.12(M^+ +1) ----------

Se prepararon los siguientes análogos de 5-tert-butil-1H-isoindole-1,3(2H)-diona en forma análoga: ----------

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

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

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

Se calentó una mezcla de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (5g) y trifenilfosfina(5.24 g) en xileno (20 mL) para someter a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción, se filtró, se lavó con hexano y se trató al vacío para obtener el compuesto del título (8 g). Masa (m/z):433.9 (M^+ +1) -------

---

Se prepararon las siguientes sales de *Wittig* en forma análoga:

[(4-bromo-2-tienil)metil]trifenil bromuro de fosfonio; -----

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

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

4-tert-butilbencil)(trifenil) bromuro de fosfonio; ---------

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

bencil(trifenil) bromuro de fosfonio; ----------

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

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

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

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

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

Se colocó y disolvió en un frasco de fondo redondo seco, 1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (50 g), etil 4-bromobutanoato (86.2 g) y carbonato de potasio (141 g) en dimetilformamida (350 mL) y se calentó a 60-70°C durante 3-4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua a la mezcla de la reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida y se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* sobre gel de sílice utilizando 20% de etilacetato en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (68 g). ----------

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

Se agregó a un compuesto de la solución en agitación (40 g), obtenido de la etapa precedente, en un solvente mezcla de tetrahidrofurano/metanol.agua (3:1:1, 400 mL), monohidrato hidróxido de litio (6.43 g) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C hasta completar la

hidrólisis. Se evaporaron los solventes, se diluyeron con agua y se extrajeron con acetato de etilo. Se acidificaron las capas acuosas con solución de sulfato de hidrógeno sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas combinadas con agua, solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (28 g). ----------

Se preparó el siguiente análogo de 4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) ácido butanoico en forma análoga: ---

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

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

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

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

Se agregó a una suspensión de borohidruro de sodio (16.5 g) en tetrahidrofurano seco (600 mL), (L)-fenilalanina (30g) a una porción. Se enfrió el frasco a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó Solución iodada (46.18 g) en tetrahidrofurano (150 mL) lentamente en gotas durante 40 minutos, dando por resultado evolución vigorosa de H_2. Después de completar el agregado de iodo, se calentó la mezcla de la reacción sometiéndola a reflujo durante 18 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se templó la mezcla de la reacción con metanol hasta que la misma se volvió clara. Además, se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se removieron los solventes mediante evaporación giratoria para obtener una pasta blanca que se disolvió en 20% de hidróxido

de potasio acuoso (450 mL). Se agitó la solución durante 4 horas y luego se agregó diclorometano. Se separaron las capas orgánicas y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida para obtener 32.5 g de (L)-fenilalaninol como un líquido viscoso. Se utilizó el producto crudo como tal para la próxima etapa. ----------

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

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

Se agregó a una solución del compuesto (32.5 g) obtenida en la etapa a precedente, en hidróxido de potasio acuoso 1N (1 lit), disulfuro de carbono(68 mL, 5.0 equiv.) y se sometió a reflujo la mezcla de la reacción durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se extrajo la solución acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 15% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (22.5 g). ----------

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

A una solución (4*S*)-4-bencil-1,3-tiazolidine-2-tiona (38 g) en diclorometano (350 mL), enfriada a 0°C se agregó óxido de propileno (12.7 mL) y ácido trifluoroacético (14 mL). Después de agitar la mezcla de la reacción durante 2 horas, se evaporaron los solventes bajo presión reducida para obtener un

residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 20% de etilacetato en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.9 g). 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. --------

Se agregó a una solución del compuesto (2.1g), obtenida de la etapa c precedente, en diclorometano (25 mL) enfriada a 0°C, 4-dimetilaminopridina (0.334 g) y trietilamina (5.7 mL). Después de agitar la mezcla de la reacción durante 10 minutos, se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-clorhidrato de etilcarbodimida (3.9g) y 4-(4-oxo-1,2,3-benzotriacin-3(4*H*)-il) ácido butanoico (3 g) y se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregaron diclorometano y agua a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que e purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 25% de etilacetato en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (4.4 g). Masa (m/z): 409.16

Se preparó el siguiente análogo de 3-{4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriacin-4 (3 H)-ona en forma análoga: ----------

3-{3-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxopropil}-1,2,3-benzotriacin-4(3*H*)-ona ----------

RLL-895WO

Ejemplo 1: Síntesis de (2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriacin-3(4H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) ácido pentanoico (Compuesto No.1). ----------

Etapa a: Síntesis de 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-D-arabinofuranosa. ----------

Se colocó D-Arabinosa (200 g) e imidazole (199 g) en un frasco de fondo redondo de triple cuello y se conectó al vacío elevado durante 30 minutos. Se liberó al vacío bajo atmósfera de nitrógeno y dimetilformamida (1.8 L) se agregó a la mezcla anterior a temperatura ambiente seguido de agregado en gotas de *t*-butildifenilclorosilano (443 mL) durante 10 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a la misma temperatura. Se evaporó dimetilformamida bajo presión reducida. Se colocó el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo crudo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 80% de acetato de etilo 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-[tert-butil(difenil)silil]-1,2-O-isopropilideno-β-D-arabinofuranosa. ----------

Se cargó a la solución del compuesto (273 g), obtenida de la etapa anterior, en acetona (2.5 L) ácido DL-canforsulfónico (16 g) y sulfato de cobre anhidro (346 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de la reacción durante 16 horas a la misma temperatura. Se agregó

una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 L) en gotas hasta obtener un pH básico, y la mezcla de la reacción se agitó más durante 2 horas a la misma temperatura. Se filtró la mezcla resultante utilizando un embudo *Buchner* y se lavó el residuo con acetona. Se concentró el filtrado, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtó y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (295 g). Masa (m/z): 429.41(M^+ +1) ----------

Etapa c: Síntesis de 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-1,2-O-isopropilideno-β-D-treo-pentofuranos-3-ulosa ----------

Se colocó cloruro de oxalilo (145 ml) y diclorometano (1 L) en un frasco de fondo redondo de tres cuellos y se enfrió a -75°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó dimetil-sulfóxido (212 mL) en gotas a la solución anterior manteniendo la temperatura de reacción a -70°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, luego se agregó lentamente una solución del compuesto (285 g) obtenida de la etapa b precedente, en diclorometano (1 L), a la mezcla anterior, manteniendo la temperatura de reacción de -70°C. Después de 20 minutos del agregado anterior, se agregó trietilamina (560 mL) en gotas a la misma temperatura. Luego se agregó solución saturada de cloruro de amoníaco en agua (1.5 L) después de 30 minutos y se permitió elevar la temperatura de reacción a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de la reacción con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y

se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (285 g) ------

Etapa d: Síntesis de 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-1,2-O-isopropilideno-β-D-arabinofuranosa ----------

Se cargó a la suspensión de hidruro de sodio (29.4 g, 60% en aceite.) en tetrahidrofurano (1L) a 0°C, fosfonoacetato de trietilo (200 mL). Después de 20 min, se agregó una solución del compuesto (285 g), obtenida de la etapa c precedente, en tetrahidrofurano (2 L) en gotas y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregó una solución saturada de cloruro de amoníaco en agua (1.5 L) a la mezcla de la reacción. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secaron extractos combinados sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 15% de acetato de etilo 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-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa y 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropilideno-α-L-ribofuranosa ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbón (100 g) a la solución del compuesto (275 g), obtenida de la etapa d anterior, en tetrahidrofurano (2 L) y metanol (1 L) a temperatura ambiente y se proporcionó hidrógeno a 50 psi (Aparato Paar) durante 2 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un

dispositivo de filtración y se lavó el residuo con acetato de etilo. Se concentró el filtrado para obtener una mezcla de 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa y 5-O-[pert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-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-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa y 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2-O-isopropilideno-α-L-ribofuranosa ----------

Se agregó a la suspensión de hidruro de aluminio litio (48 g) en tetrahidrofurano (1 L) una solución del compuesto (275 g), obtenida de la etapa e anterior, en tetrahidrofurano (1.5 L) a -50°C. Se permitió que la mezcla resultante llegara a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura y nuevamene se enfrió a -50°C. Se agregó lentamene acetato de etilo (2 L) mientras se mantenía a -50°C. Se agregó una solución acuosa de cloruro de amoníaco (100 g) en agua (2.5 L) a la misma temperatura. Se permitió lentamente que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de la reacción durante 12 horas a la misma temperatura. Luego se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y el residuo se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 50% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el 5-O-[tert-

butil (difenil) silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa (130 g) y 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2-O-isopropilideno-α-L-ribofurano-sa (40.0 g). Masa (m/z): 457.39(M^+ +1). ----------

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

Se secaron 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2 -O-isopropilideno-β-D-lixofuranoss (35g), trifenilfosfina (30.8g) y 1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (12.6g) al vacío elevado en un frasco de fondo redondo durante 10 minutos. Luego se liberó el vacío bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (70mL) a la mezcla de la reacción precedente. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C y se agregó lentamente diisopropil azodicarboxilato (17mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (50g). Masa (m/z):586.05 (M^+ +1) ----------

---

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

Se agregó a una solución del compuesto (50g), obtenida de la etapa g anterior, en tetrahidrofurano seco (400mL) a 0°C, fluoruro de amoníaco tetra-butilo (170mL). Se agitó inicialmente la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C, se templó con cloruro de amoníaco saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 80% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (22 g). ----------

Masa (m/z):369.98 (M^+ +23) ----------

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

Se colocó cloruro de oxalilo (13.7mL) y diclorometano (300mL) en un frasco de fondo redondo de tres cuellos y se enfrió a -78°C. Se agregó dimetilsulfóxido (20.2mL) en gotas a la mezcla de la reacción. Se calentó la mezcla de la reacción a -35°C durante 5 a 10 minutos y nuevamente se enfrió a -78°C. Se agregó lentamente a una solución del compuesto (22 g), obtenida de la etapa h anterior, en diclorometano (200mL) mientras se mantenía la misma temperatura. Se agitó la mezcla de la reacción durante 45 minutos hasta que la temperatura de reacción llegó a -35°C. Se enfrió nuevamente la mezcla de la reacción a -78°C y se agregó trietilamina (53mL). Se agitó la

mezcla de la reacción durante 30 minutos adicionales, y se permitió que la temperatura llegara a -35°C. Se templó la mezcla de la reacción con solución de cloruro de amoníaco saturada y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución salina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (22g). ----------

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 ----------

Se agregó a la suspensión de hidruro de sodio (3.3g, 60% en aceite) en tetrahidrofurano (50mL) enfriada a 0°C, (4-bromobencil) bromuro de trifenilfosfonio (48.8g) en tetrahidrofurano (100mL). Se agregó a una solución del compuesto (22g), obtenida de la etapa i anterior, en tetrahidrofurano (100mL) en gotas después de 20 minutos, y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la mezcla de la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (24.5g). 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 -------

Se secó una mezcla del compuesto (0.35g), obtenida de la etapa j anterior, pirimidin-5-ácido ilborónico (0.174g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.081g) y carbonato de potasio (0.291g) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamida seca (5mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcinar el compuesto del título (0.3g). 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]tetrahidrofuro[2,3-d] [1,3] dioxol-6-il}etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona ----------

Se agregó a la solución del compuesto (0.3g), obtenida de la etapa k anterior, en una mezcla de solvente de tetrahidrofurano:metanol (10mL, 1:1) 10% de paladio sobre carbón (0.15g) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción con hidrógeno a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo

con metanol. Se concentró el filtrado para producir el compuesto del título (0.3g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.2mL) a una solución del compuesto (0.3g), obtenida de la etapa 1 anterior, en acetonitrilo (4mL) y agua (0.2mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se colocó el residuo así obtenido en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.25g). ----

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.25g), obtenido de la etapa m anterior, en *tert*-butanol:tetrahidrofurano (5mL:5mL) a 0°C, una solución de metaperiodato de sodio (0.465 g en 5 mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura y se agregó permangnato de potasio (0.017g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción en un evaporador giratorio. Se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la

capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.25g). ----------

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

Se agregó carbonato de potasio (0.081g) a una solución del compuesto (0.25g), obtenida de la etapa n precedente, en metanol (5mL) y tetrahidrofurano (5mL) at 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 60% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.030g). Masa (m/z):446.0 (M^+ +1). ----------

^{1}HNMR (CD_3OD): δ 9.09 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 8Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8Hz), 8.05- 8.03 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.61 (d, 2H, J = 8Hz), 7.53- 7.59 (m,1H), 7.35 (d, 2H, J = 8Hz), 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- 2.46 (m, 1H), 2.29- 2.25 (m, 2H), 1.82- 1.77 (m, 2H). ----------

Ejemplo 1A: Síntesis de (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 86). ----------

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

Se agregó a la suspension de t-butóxido de potasio (3.3g, 60% en aceite) en sulfóxido de dimetilo (50mL) enfriada a 0°C, 4-bromobencil bromuro de trifenil-fosfonio (48.8g) en sulfóxido de dimetilo (100mL). Después de 20 minutos, se agregó al compuesto (22g) obtenido de la etapa i del ejemplo I anterior, en sulfóxido de dimetilo (100mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se realizó la purificación sobre columna de gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (24.5g). ----------

---

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

Se secó una mezcla del compuesto (12gms), obtenida de la etapa a precedente, 2-metoxi-5-piridina ácido borónico (7.4gms), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (2.8gms) y carbonato de potasio (10gms) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamida seca (60ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó

sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir el compuesto del título (8.5gms). ----------

Etapa c: Síntesis de 3-{2-[(3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-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(3*H*)-ona -----

Se agregó a la solución del compuesto (8.5g), obtenido de la etapa b precedente, en una mezcla de solvente de tetrahidrofurano:metanol (60mL:40mL), 10% de paladio sobre carbón (4g) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción con hidrógeno a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con metanol. Se concentró el filtrado para producir el compuesto del título (8.1g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (4.8ml) a una solución del compuesto (8.1gms), obtenida de la etapa c precedente, en acetonitrilo (50ml) y agua (8ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato

de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente sobre presión reducida para producir el compuesto del título (8gm). ------

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

Se agregó a una solución del compuesto (8g), obtenido de la etapa d precedente, en *tert*-butanol:tetrahidrofurano (40mL:40mL) a 0°C, una solución de metaperiodato de sodio (14g en 40 mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura y se agregó permangnato de potasio (518mg) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales, a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción sobre evaporador giratorio. Se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (8g). -- ----------

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

Se agregó carbonato de potasio (2.3g) a una solución del compuesto (8g), obtenida de la etapa e anterior, en metanol (40mL) y tetrahidrofurano (30mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y

acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 60% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (3g). **Masa (m/z):** 474.87(M^+ +1); **^{1}H NMR (400 MHz, MeOD):** δ 8.32- 8.30 (2H, m), 8.16- 8.14 (1H, m), 8.04- 8.03 (1H, m), 7.92- 7.88 (2H, m), 7.46 (2H, d, J= 8Hz), 7.24 (2H, m, J= 8Hz), 6.86 (1H, d, J= 8Hz), 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 (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 226). -------

Se agregó a una solución del compuesto (0.2 gm), obtenida del Ejemplo 1A anterior en tolueno seco (5ml), se enfrió a -78°C, se agregó tribromuro de boron (0.5 ml) y se agitó el contenido a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfado sódico anhidro. Se evaporó el solvente para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparatoria (2 mm de espesor) utilizando 15% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (60mg). **Masa (m/z):** 461.23 (M^+ +1); **^{1}HNMR (CD_3OD):** 8.30 (d, 1H, J = 8Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8Hz), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.88 (t, 1H, J = 8Hz), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.43 (d, 2H, J =

12Hz), 7.25 (d, 2H, J = 12Hz), 6.75 (d, 1H, J = 12Hz), 4.58-4.51 (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 (2*S*,3*R*)-3-(acetiloxi)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 229). ----------

Se agregó azodicarboxilato diisopropilo (63 mg) a una solución del compuesto (100 mg) obtenida del Ejemplo 1A precedente, tri-n-butilfosfina (93 mg), ácido acético (1 ml) en tetrahidrofurano seco (3 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora y se concentró. Se colocó el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina. Se concentró la capa orgánica para obtener un residuo aceitoso que se purificó sobre cromatografía de capa delgada preparativa (2 mm de espesor) utilizando 10% de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título (80 mg) (formado probablemente mediante esterificación de ácido acético (utilizado en gran exceso) y no debido a la reacción de *Mitsunobu*). **Masa (m/z):** 517.06 (M^+ +1); **^{1}HNMR:** δ 8.37 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, J = 8Hz), 7.97- 7.93 (m, 1H), 7.82- 7.80 (m, 1H), 7.41(d, 2H, J = 8Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8Hz), 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). ----------

RLL-895WO

Ejemplo 1D: Síntesis de (2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro.88). ----------

Etapa a: Síntesis de 5-*O*-[*tert*-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-1,2-*O*-(1-metiletilideno) -β -D-lixofuranosa ----------

Se secó 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxi-etil)-1,2 -O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa (14g), trifenilfosfina (12g) y ftalimida (5g) al vacío elevado en un frasco de fondo redondo durante 10 minutos. Luego se liberó el vacío bajo atmósfera de nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (100mL) a la mezcla de la reacción anterior. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C y se agregó azodicarboxilato dietilo (7.8mL) lentamente. Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (11g). ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (11g), obtenida de la etapa a anterior, en tetrahidrofurano seco, (50mL) a 0°C, fluoruro de amoníaco tetra-butilo (41.36mL). La mezcla

resultante se agitó inicialmente a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C, se templó con cloruro de amoníaco saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó el residuo así obtenido mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 80% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (5 g). --

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

Se colocó cloruro de oxalilo (4.5mL) y diclorometano (20mL) en un frasco de fondo redondo de tres cuellos y se enfrió a -78°C. Se agregó dimetilsulfóxido (6.6mL) en gotas a la mezcla de la reacción. Se calentó la misma a -35°C durante 5 a 10 minutos y se enfrió nuevamente a -78°C. Se agregó una solución del compuesto (7.2 g), obtenida de la etapa b anterior, en diclorometano (20mL) lentamente mientras se mantenía la misma temperatura. Se agitó la mezcla de la reacción durante 45 minutos hasta que la temperatura de la reacción llegó a -35°C. Se enfrió nuevamente la mezcla de la reacción a -78°C y se agregó trietilamina (17.3mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos adicionales, y se permitió que la temperatura llegara a -35°C. Se templó la mezcla de la reacción con solución de cloruro de amoníaco saturada y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución salina, se secaron sobre sulfato sódico

anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (7.3g). ----------

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

Se agregó a la suspensión de t-butóxido de potasio (2.3g) en sulfóxido de dimetilo (30ml) enfriada a 0^0 C, (4-bromobencil) bromuro de trifenilfosfonio (12.2gm) en sulfóxido de dimetilo (20ml). Después de 20 minutos, se agregó una solución del compuesto (4.1gms) obtenida de la etapa c anterior, en sulfóxido de dimetilo (10ml) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la mezcla de la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se realizó la purificación sobre columna de gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (4gms). ----------

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

Se secó una mezcla del compuesto (1g), obtenida de la etapa d anterior, 2-metoxi-5-piridina ácido borónico (0.614g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.115g) y carbonato de potasio (0.832g) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamida seca (8mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y

luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0.62g). ---------

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

Se agregó a la solución del compuesto (0.6g), obtenida de la etapa e precedente, en metanol (10mL), 10% de paladio sobre carbón (0.05g) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción con hidrógeno a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con metanol. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (0.56g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.4mL) a una solución del compuesto (0.5g), obtenida de la etapa f precedente, en acetonitrilo (4mL) y agua (0.8mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato

de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.51g). ----

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.56g), obtenida de la etapa g precedente, en metanol (4mL) a 0°C, una solución de metaperiodato de sodio (0.736 g en 1 mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción en un evaporador giratorio. Se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.54g). ----------

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

Se colocó el compuesto (0.54 g) obtenido en acetonitrilo (6mL) y agua (1mL). A esta solución se agregó fosfato de sodiodihidrógeno (0.054g). Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C y se agregó peróxido de hidrógeno (1mL) y clorito de sodio (0.208 g). Después de agitar 1 hora adicional la mezcla de la reacción, se evaporaron los solventes en evaporador

giratorio; se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (0.5 g). ----

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

Se agregó carbonato de potasio (0.165g) a una solución del compuesto (0.4g), obtenida de la etapa i anterior, en metanol (6mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó con TLC preparatorio utilizando 7% de metanol en etilacetato como eluyente para obtener el compuesto del título (0.13gm). **Masa (m/z):** 474.88(M^+ +1); **^{1}HNMR ($CDCl_3$):-** δ 8.35 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.42 (d, 2H, J = 3Hz), 7.25 (d, 2H, J = 6Hz), 6.80 (d, 1H, J = 6Hz), 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 (2S,3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 97). ----------

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

Se secó una mezcla del compuesto (0.2g), obtenido de la etapa d' del Ejemplo 1D anterior, 3,5-difluorofenil ácido borónico (0.135g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.023g) y carbonato de potasio (0. 2g) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamida seca (3mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% acetato de etilo en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (0.205g). ----------

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

Se agregó a la solución del compuesto (0.2g), obtenida de la etapa a anterior, en tetrahidrofurano (10mL), 10% de paladio sobre carbón (0.1g) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción con hidrógeno a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con metanol. Se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título (0.2g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.3mL) a una solución del compuesto (0.2g), obtenida de la etapa b anterior, en acetonitrilo (6mL) y agua (2mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se colocó el residuo así obtenido en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.15g). ----

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.15g), obtenido de la etapa c precedente, en metanol (6mL) a 0°C, una solución de metaperiodato de sodio (0.15 g en 1 mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción sobre el evaporador giratorio. Se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida

para obtener el compuesto del título (012g). ----------

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

Se agregó el compuesto (0.12 g) obtenido de la etapa d, se colocó en acetonitrilo (6mL) y agua (1mL), se agregó a esta solución fosfato de sodiodihidrógeno (0.05g). Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C y se agregó peróxido de sodio (0.5mL) y clorito de sodio (0.15 g). Después de agitar la mezcla de la reacción durante 1 hora adicional, se evaporaron los solventes sobre evaporador giratorio, se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para conseguir el compuesto del título (0.12 g). ----------

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

Se agregó carbonato de potasio (0.06g) a una solución del compuesto (0.12g), obtenida de la etapa e anterior, en metanol (10mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó con cromatografía de

capa delgada preparatoria utilizando 10% de metanol en etilacetato como eluyente para obtener el compuesto del título (0.025gm). **Masa (m/z):** 480.13(M^+ +1); **^{1}HNMR (CD_3OD):** 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), 2.422.40 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H); ----------

Ejemplo 2: Síntesis de (2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenil ácido pentanoico (Compuesto Nro. 82). ----------

Etapa a: Síntesis de 3-{2-[(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 ----------

Se agregó a la solución del compuesto (0.3g), obtenida de la etapa j del Ejemplo 1, en un solvente, mezcla de tetrahidrofurano:metanol (10mL:10 mL) paladio/carbono (0.2 g, 10%) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y el residuo se lavó con metanol. Se concentró el filtrado para producir el compuesto del título (0.3 g). Masa (m/z):421 (M^+). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.2 mL) a una solución del compuesto (0.3g), obtenida de la etapa a anterior, en acetonitrilo (4 mL) y agua (0.3 mL) a temperatura ambiente. Se

calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la misma utilizando una solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes a presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.3 g). ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.3 g), obtenida de la etapa b anterior, en *tert*-butanol:tetrahidrofurano (3mL:3mL) a 0°C, una solución de metaperiodato de sodio (0.673 g en 3mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura y se agregó permangnato de potasio (0.025 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, se evaporó la misma, se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (0.3 g).

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

Se agregó carbonato de potasio (0.11 g) a una solución del compuesto (0.3 g), obtenida de la etapa c anterior, en metanol (4mL) y tetrahidrofurano (4mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron

los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para conseguir el compuesto del título (0.020g). Masa (m/z):368.0 (M^+ +1); ^{1}HNMR (CD_3OD): δ 8.31 (d, 1H, J = 8Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8Hz), 8.06- 8.02 (m, 1H), 7.91- 7.89 (m, 2H), 7.62 (d, 2H, J = 8Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8Hz), 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 (2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4 (trifluorometil)fenil] ácido pentanoico (Compuesto No.84). ----------

Etapa a: Síntesis de 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol- 2-il) etil]-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa ----------

Se colocó una mezcla del compuesto (0.14g), obtenida de la etapa f del Ejemplo 1, trifenilfosfina (0.080g) y ftalimida (0.045g) en un frasco de fondo redondo y se secó al vacío elevado durante 10 minutos. Se liberó el vacío bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (5mL) a la mezcla de la reacción. Se enfrió la misma a 0°C y se agregó lentamente azodicarboxilato dietilo (0.1 mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura y luego se templó con agua y se extrajo con

acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó el residuo así obtenido mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.11g). Masa (m/z): 608 (M^+ +23). -----

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.060g), obtenida de la etapa a precedente, en tetrahidrofurano seco (2 mL) a 0°C, fluoruro de amoníaco tetra-butilo (0.2 mL). Se agitó la mezcla resultante inicialmetne a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C, se templó con cloruro de amoníaco saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 60% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0.4 g). ---------

Etapa c: Síntesis de (5S)-3-deoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4,5-O-isopropilideno-D-arabi-no-pentodialdo-5,2-furanosa ----------

Se colocó en un frasco de fondo Redondo de tres cuellos, cloruro de oxalilo (0.6 mL) y diclorometano (20 mL) y se enfrió a -78°C. Se agregó dimetilsulfóxido (1mL) en gotas a la mezcla de la reacción. Se calentó la misma a -35°C durante 5 a 10 minutos y nuevamente se enfrió a -78°C. Se agregó a una

solución del compuesto (1 g), obtenida de la etapa b anterior, en diclorometano (5mL) lentamente mientras se mantenía la misma temperatura. Se agitó la mezcla de la reacción durante 45 minutos hasta que la temperatura de la reacción llegó a -35°C. Se enfrió nuevamente la misma a -78°C y se agregó trietilamina (2.4 mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos adicionales y se permitió que la temperatura llegara a -35°C. Se templó la mezcla de la reacción con solución de cloruro de amoníaco saturada y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica combinada con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1.0 g). ----------

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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó a la suspensión de trifenil[4-(trifluorometil) bencil]bromuro de fosfonio (0.795 g) en dimetilsulfóxido (5 mL), tert-butóxido de potasio (0.292g). Se agregó una solución de compuesto (0.5 g), obtenida de la etapa c precedente, en tetrahidrofurano (7 mL) en gotas después de 20 minutos, y se agitó la mezla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la mezcla de la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente

para proporcionar el compuesto del título (0.25g). Masa (m/z):487 (M^+) ----------

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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0.2 g) a la solución del compuesto (0.25g), obtenida de la etapa de anterior, en acetato de etilo (20 mL) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción a 50 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y el residuo se lavó con metanol. Se concentró el filtrado para conseguir el compuesto del título (0.225 g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.2 mL) a una solución del compuesto (0.225 g), obtenida de la etapa e precedente, en acetonitrilo (4mL), agua (1 mL) y tetrahidrofurano (0.5 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes a presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó en sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el ccompuesto del título (0.22g). ----------

---

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

Se agregó una solución de metaperiodato de sodio (0.313 g en 1 mL de agua) a una solución del compuesto (0.22g), obtenida de la etapa f anterior, en metanol:tetrahidrofurano (3 mL:1 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción sobre un evaporador giratorio, y el residuo se colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para conseguir el compuesto del título (0.22 g). ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.22g), obtenida de la etapa g anterior, en un solvente mezcla de acetonitrilo:agua (3mL:1mL) a 0°C, dihidrogenfosfato de sodio (0.021g), clorito de sodio (0.081g) y peróxido de hidrógeno (1mL, 30% en agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida para obtener un residuo. Se agregó acetato de etilo y agua al residuo resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para

conseguir el compuesto del título (0.2 g). ----------

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

Se agregó carbonato de potasio (0.178 g) a una solución del compuesto (0.2g), obtenida de la etapa h precedente, en metanol (7 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y el residuo se colocó en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para conseguir el compuesto del título (0.090 g). Masa (m/z): 458.0(M^+ +23) ----------

^{1}HNMR (CD_3OD): 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 (2R,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil] -3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 89). ----------

Etapa a: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-α-D-ribo-3-hexulo-furanosa ----------

Se colocó cloruro de oxalilo (25.16 mL) y diclorometano (200 mL) en un frasco de fondo redondo de tres cuellos y se enfrió a -75°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó luego

dimetilsulfóxido (27.3 mL) en gotas lentamente manteniendo la temperatura a -70°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, y después se cargó diacetona-α-D-glucosa (50 g) en diclorometano (500 mL) lentamente manteniendo la temperatura a -70°C. Después de 20 minutos, se agregó trietilamina (80 mL) en gotas a la mezcla anterior a la misma temperatura. Se cargó solución de cloruro de amoníaco saturada en agua (500 mL) a la mezcla de la reacción después de 30 minutos y se permitió que la temperatura se elevara a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de la reacción con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para conseguir el compuesto del título (45 g). ----------

Etapa b: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetilideno)- α -D-ribo-hexofuranosa ----------

Se cargó a la suspensión de hidruro de sodio (0.155 g, 60% en aceite.) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0° C, fosfonoacetato de trietilo (1.55 mL). Después de 20 minutos, se agregó una solución del compuesto (1g), obtenida de la etapa a anterior, en tetrahidrofurano (3 mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregó una solución de cloruro de amoníaco saturada a la mezcla de la reacción. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato

de etilo 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-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)- α -D-allofuranosa ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0.05 g) a la solución del compuesto (0.15 g), obtenida de la etapa b precedente, en acetato de etilo (10 mL) a temperatura ambiente y se suministró hidrógeno a 50 psi durante 4 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con acetato de etilo. Se concentró el filtrado para conseguir el compuesto del título (0.12g). Masa (m/z): 353.2 (M^+ +1). ----------

Etapa d: Síntesis de 3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropilideno-α-D-allofuranosa ----------

Se agregó 30% de ácido perclórico (4 mL) a una solución del compuesto (2.0 g), obtenida de la etapa c anterior, en tetrahidrofurano (20 mL) a -5°C -0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 5 horas a -5°C -0°C y luego se templó con solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL). Se evaporaron los solventes, se agregó acetato de etilo y agua al residuo resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para conseguir 1.5 g del compuesto del título. Masa (m/z):313.2 (M^+ +1). ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (1.5 g), obtenida de la etapa d anterior, en metanol (15 mL), solución acuosa de

periodato de sodio (1.65 g en 10 mL de agua) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 3 horas desde 0°C a temperatura ambiente. Se evaporaron los solventes. Se agregó acetato de etilo y agua al residuo. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para conseguir el compuesto del título (0.9g). Masa (m/z):259.2 (M^+ +1). ----------

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

Se agregó a la suspensión de (4-bromobencil) trifenil-bromuro de fosfonio (2.67g) en dimetilsulfóxido (15 mL), tert-butóxido de potasio (0.508g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó una solución del compuesto (0.9 g), obtenida de la etapa e anterior, en tetrahidrofurano (5 mL) en gotas a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas desde 0°C a temperatura ambiente, y se templó con agua fría helada. Se evaporaron los solventes, y se agregó acetato de etilo y agua al residuo resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica utilizando 10% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1.0 g). Masa (m/z):413.3 (M^+ +1) ----------

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

Se calentó una mezcla del compuesto (1.0g), obtenida de la etapa f precedente, (4-clorofenil) ácido borónico (0.76 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.14 g) y carbonato de potasio (1.0 g) en dimetilformamida seca (10 mL) a 110°C durante 4 horas. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel sílice utilizando 12% de acetato de etilo en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (0.9 g). Masa (m/z): 465.2 (M^+ +23) ----------

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

Se agregó a la solución del compuesto (0.8 g), obtenida de la etapa g anterior, en acetato de etilo (15 mL), 10% de paladio sobre carbón (0.25 g) a temperatura ambiente. Se evacuó el sistema con hidrógeno y se agitó la mezcla de la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se concentró para conseguir 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 ----------

Se agregó una solución del compuesto (0.75g), obtenida de la etapa h anterior, en tetrahidrofurano (15 mL), hidruro de alumino litio (0.096 g) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción resultante durante 3 horas a la misma temperatura, y luego se agregó una solución de cloruro de amoníaco saturada. Luego se filtró la mezcla de la reacción a través de gel de sílice (100-200 mesh) y se concentró. Se agregó acetato de etilo y agua al residuo resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida para conseguir el compuesto del título (0.65 g). Masa (m/z): 425.2 (M^+ +23). ----------

Etapa j: 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}etil metanosulfonato ----------

Se agregó trietilamina (0.43 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0.21 mL) a una solución del compuesto (0.6 g) obtenida de la etapa i anterior, en diclorometano (15 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó diclorometano y agua a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.6g). ----------

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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó ftalimida de potasio (0.051 g) en una porción de una solución agitada del compuesto (0.12 g), obtenida de la etapa j anterior, en dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la solución resultante a 50 °C durante alrededor de 14 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó la fase orgánica hasta el secado total bajo presión reducida. De este modo el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0.1 g). Masa (m/z): 549.5 ($M^+ + NH_4^+$) ----------

Etapa l: Síntesis de 2-(2-{(2R,3S,4R,5S)-2-[2-(4'-chlorobifenil-4-il)etil]-4,5-dihidroxitetrahidrofurano-3-ol}etil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó ácido trifluoroacético (1mL) y agua (0.5 mL) al compuesto (0.04g), obtenido de la etapa k anterior. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los solventes a presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente

bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.028 g). ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.028g), obtenida de la etapa l anterior, en *tert*-butanol:agua (2:3; 1.3 mL), metaperiodato de sodio (0.051 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura y se agregó permangnato de potasio (0.001 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, la misma se evaporó sobre evaporador giratorio, se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para conseguir el compuesto del título (0.025 g).

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

Se agregó carbonato de potasio (0.007g) a una solución del compuesto (0.025 g), obtenida de la etapa m precedente, en metanol (1 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó

mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.014 g). Masa (m/z):478.2 (M^+ +1). ----------

^{1}HNMR (CD_3OD): δ7.83 (q, 2H, J = 4Hz), 7.77 (q, 2H, J = 4Hz), 7.56 (d, 2H, J = 8Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8Hz), 7.26 (d, 1H, J = 8Hz), 3.83-3.70 (m, 3H), 2.85-2.49 (m, 3H), 1.92-1.70(m, 4H). ----------

Ejemplo 5: Síntesis de (2R,3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 205). ----------

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

Se agregó anhidrido acético (65.77 mL) a una solución del compuesto (45 g), obtenida de la etapa a del Ejemplo 4, en piridina (500 mL) y se calentó la mezcla de la reacción a 60°C de la noche a la mañana. Luego se concentró la mezcla de la reacción para obtener un residuo. Se agregó acetato de etilo y agua al residuo. Se separó la capa orgánica, se lavó con ácido clorhídrico diluido, agua y solución salina. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica de gel de sílice utilizando 8% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar 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-isopropilideno-α-D-gulofuranosa ----------

Se agregó a una solución del compuesto (26 g), obtenida de la etapa a precedente, en acetato de etilo (250 mL), 10% de paladio sobre carbón (6g) y la mezcla de la reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 60 psi durante 4 horas sobre aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de lecho de filtración. Se evaporaron los solventes para obtener un residuo crudo que se purificó usando columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 15% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (17 g). Masa (m/z): 324.97 (M^+ +Na). ---

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

Se agregó metóxido de sodio (12.5 g) a una solución del compuesto (64 g), obtenido de la etapa b anterior, en metanol (10 mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 3 horas a 0°C. Luego se concentró la mezcla de la reacción. El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (31 g). Masa (m/z): 261.26 (M^+ +1). ----------

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

Se agregó hipoclorito de sodio (225 mL, 4% solución) en gotas a una solución del compuesto (30 g), obtenida de la etapa c anterior, seguido del agregado de 2,2,6,6,-tetrametilpiperidina 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 agregó

trietilamina (3.3 mL) en gotas a la mezcla precedente a la misma temperatura. Se extrajo la mezcla de la reacción con acetato de etilo después de 30 min. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para conseguir el compuesto del título (10.4 g). ----------

Etapa e: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-α-D-xilo-hexofuranosa ----------

Se agregó a la solución del compuesto (10.5 g), obtenida de la etapa d anterior, en tetrahidrofurano, trifenil-fosforano carboetoximetileno (27 g). Se sometió a reflujo la mezcla de la reacción durante 2 horas y se concentró para conseguir el compuesto crudo, que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel sílice utilizando 8% de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir el compuesto del título (5.0 g). Masa (m/z): 350.28 (M^+ +Na) ---

Etapa f: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-α-D-gulofuranosa ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbon (3 g) a la solución del compuesto (12 g), obtenida de la etapa e anterior, en metanol (50 mL) y se agitó la mezcla de la reacción bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo utilizando acetato de etilo. Se concentró el filtrado para suministrar el compuesto del título (12 g). Masa (m/z): 330.9 (M^+ +1). --

Etapa g: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-α-D-gulofuranosa ----------

Se agregó a la suspensión de hidruro de aluminio litio (2.37 g) en tetrahidrofurano (120 mL). una solución del compuesto (12 g), obtenida de la etapa f precedente, en tetrahidrofurano (100 mL) a -50°C. Se permitió que la mezcla de la reacción llegara a la temperatura de 0°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C. Se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de cloruro de amoníaco acuosa (25 mL). Se permitió que la mezcla de la reacción llegara lentamente a temperatura ambiente y asimismo se agitó durante otras 12 horas a la misma temperatura. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración, se lavó el residuo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (8.5 g). ----------

Etapa h: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-deoxi-3-[2-(1,3-dioxo1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-α -D-gulofuranosa ----------

Se colocó una mezcla del compuesto (8.5 g), obtenida de la etapa g precedente, trifenilfosfina (21.83g) y ftalimida (6.73 g) en un frasco de fondo redondo y se secó al vacío elevado durante 10 minutos. Se liberó el vacío bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (100 mL) a la mezcla de la reacción. Se enfrió la misma a 0°C y se agregó azodicarboxilato diisopropilo (12.625 g) lentamente. Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró.

El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (8.5 g). ----------

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

Se agregó 30% de ácido perclórico (8.15 mL) a una solución del compuesto (0.8 g) obtenida de la etapa h anterior, en tetrahidrofurano (200 mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a 0-5°C y luego se templó con solución de carbonato de hidrógeno sódico saturada. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 60% de acetato de etilo en hexano para obtener 5.5 g del compuesto del título. Masa (m/z): 377.24 (M^+ +1) --

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

Se agregó a una solución del compuesto (5.5 g), obtenido en la etapa i anterior, en acetona (100 mL), solución de periodato sódico acuosa (9.33 g en 100 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas, luego se filtró y se concentró. El residuo así obtenido se colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se concentró para conseguir el compuesto del título (5.2 g). ----------

RLL-895WO

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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó una solución de (4-bromobencil) trifenilfosfonio (13.3 g) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) en gotas a la suspensión de hidruro de sodio (1 g de 50% suspensión) en sulfóxido de dimetilo (20 mL) a 0°C. Después de 20 minutos, se agregó una solución del compuesto (6 g), obtenida de la etapa j anterior, en dimetilsulfóxido (100 mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la mezcla de la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (5.5 g). Masa (m/z): 499.10 (M^+ +1). ----------

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-isoindole-1,3(2H)-diona -

Se secó una mezcla del compuesto (0.5 g), obtenido de la etapa k anterior, 3-fluoro-4-metilfenil ácido borónico (0.314 g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.057 g) y carbonato de potasio (0.414 g) al vacío elevado durante 10 minutos. Se liberó el vacío bajo atmósfera de nitrógeno y se agregó dimetilformamida seca (5 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y

luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de etilacetato en hexano como eluyente para conseguir 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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbón (100 g) a la solución del compuesto (0.37g), obtenida de la etapa l anterior, en acetato de etilo (10 mL) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción a la presión de 35 psi durante 1 hora en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con metanol. Se concentró el filtrado 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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó a una solución del compuesto (0.28 g), obtenida de la etapa m anterior, en acetonitrilo (20 mL) y agua (2 mL), 30% de ácido perclórico (0.4 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes a presión

reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.418 g) en la forma de masa cruda que se utilizó de nuevo sin ninguna purificación y caracterización. ----------

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

Se agregó una solución de metaperiodato de sodio (0.489 g en 5 mL de agua) a una solución del compuesto (0.4 g), obtenida de la etapa n anterior, en *tert*-butanol:tetrahidrofurano (5 mL: 5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misa temperatura y se agregó permangnato de potasio (0.033 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas más a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción sobre evaporador giratorio, se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para conseguir el compuesto del título (0.31 g) como una masa cruda que se utilizó de nuevo sin purificación y caracterización. ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.31g), obtenida de la etapa o anterior, en metanol (5 mL), carbonato de potasio (0.094 g) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de la reacción con acetato de etilo (50 mL), se acidificó con sulfato de hidrógeno sódico y se lavó con agua (20 mL). Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.020 g). Masa (m/z): 476.07 (M^+ +1). ----------

^{1}HNMR (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 (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil -4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 208). ----------

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

Se secó una mezcla del compuesto (20 g), obtenida de la etapa f del Ejemplo 1, trifenilfosfina (17.6 g) y 1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (7.2 g) al vacío elevado en un frasco de fondo redondo durante 10 minutos. Se liberó el vacío bajo atmósfera de nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (200 mL) a la mezcla de la reacción precedente. Se enfrió la mezcla de la reacción

a 0°C y se agregó lentamente azodicarboxilato diisopropilo (9.8 mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de etilacetato en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (22 g). Masa (m/z): 586.24 (M^+ +1). ------

---

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

Se agregó a una solución del compuesto (22 g), obtenida de la etapa a anterior, en tetrahidrofurano seco (200 mL) a 0°C, 1 M de solución de fluoruro de tetra-butilamoníaco (75 mL). Se agitó la mezcla resultante inicialmente a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C, se templó con cloruro de amoníaco saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 50% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (6.5 g). Masa (m/z): 348.25(M^+ +1). ----------

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

Se agregó a la solución del compuesto (6.5 g), obtenida de la etapa b anterior, en diclorometano seco (100 mL), enfriado a 0°C, reactivo periodinano *Dess-Martin* (11.1 g). Se permitió agitar la mezcla de la reacción durante 2 horas. Se templó la mezcla de la reacción con tiosulfato de sodio y carbonato de hidrógeno sódico. Se agregó diclorometano a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar el compuesto del título. (6.5g)

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 ----------

Se agregó a la suspensión de hidruro de sodio (0. 979 g, 60% en aceite) en sulfóxido de dimetilo (60 mL), enfriada a 0°C, (4-bromobencil) bromuro de trifenilfosfonio (14.5 g). Se agregó al compuesto (6.5 g), obtenido de la etapa c anterior, en tetrahidrofurano (60 mL) en gotas después de 20 minutos, y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la mezcla de la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica utilizando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar 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 --------

Se secó una mezcla del compuesto (1g), obtenida de la etapa d anterior, 4-metoxifenil ácido borónico (0.61 g), paladio tetraquistrifenilfosfina (0) (0.232 g) y carbonato de potasio (0.832 g) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamida seca (20 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 50% de acetato de etilo 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 ----------

Se agregó a la solución del compuesto (0.62 g), obtenida de la etapa e anterior, en un solvente mezcla de acetato de etilo (20 mL), 10% de paladio sobre carbón (0.3 g) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con metanol. Se concentró el filtrado

para obtener el compuesto del título (0.6 g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.2 mL) a una solución del compuesto (0.6 g), obtenida de la etapa f anterior, en acetonitrilo (50 mL) y agua (10 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de carbonato de hidrógeno sódico. Se evaporaron los solventes a presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.6 g). ----------

---

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.6 g), obtenida de la etapa g anterior, en *tert*-butanol:tetrahidrofurano (7 mL: 7 mL) a 0°C una solución de metaperiodato sódico (0.973 g en 7 mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura y se agregó permangnato de potasio (0.036 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción, se colocó el residuo en agua y se extrajo con

acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.5 g). ----------

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

Se agregó carbonato de potasio (0.151 g) a una solución del compuesto (0.5 g), obtenida de la etapa h anterior, en metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3h. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.008g). Masa (m/z): 474.31 (M^+ +1); ^{1}HNMR (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 (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(5-metil-piridin-2-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 209). ----------

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

Se secó una mezcla de 2-bromo-5-metilpiridina (2g), (4-formilfenil) ácido borónico (3.5g), tetraquistri-

fenilfosfinopaladio (0) (0.672 g) y carbonato de potasio (4.8 g) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamia seca (15 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 110°C durante 6 horas, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 20% de etilacetato en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (2.8 g). Masa (m/z): 198.20 ----------

---

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

A la suspensión de hidruro de sodio (0.682 g, 60% en aceite.) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C se cargó fosfonoacetato trietilo (3.82 g). Después de 15 minutos, se agregó una solución del compuesto (2.8 g), obtenida de la etapa a anterior, en tetrahidrofurano (5mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de amoníaco saturada en agua a la mezcla de la reacción. Se evaporó el solvente y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 15% de etilacetato en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (1.8 g). ----------

Etapa c: Síntesis de etil3-[4-(5-metilpiridin-2-il) fenil] propanoato ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0.8 g) a la solución del compuesto (1.8 g), obtenida de la etapa b anterior, en tetrahidrofurano (15 mL) a temperatura ambiente y se suministró hidrógeno a una presión de 50 psi (aparato *Paar*) durante 4 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración 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. ----------

Se agregó a la suspensión de hidruro de aluminio litio (0.424 g) en tetrahidrofurano (20 mL), una solución del compuesto (2 g), obtenida de la etapa c anterior, en tetrahidrofurano (10 mL) a -20°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a -30°C y se agregó una solución de sulfato de sodio saturada a la misma temperatura. Luego se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y el residuo se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 50% de etilacetato 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 ----------

Se agregó a una solución agitada del compuesto (1.4g), obtenida de la etapa d anterior, en diclorometano (20 mL),

2,2,6,6,-tetrametilpiperidina N-oxilo (9.6 mg), y bromuro de potasio (73.4 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hipoclorito de sodio (13.7 mL, 4% solución) enseguida a un pH de 8-9 (mantenido con el agregado de solución de bicarbonato de sodio acuoso). Se agitó la reacción durante 20 min a 0^0C. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa, agua y solución salina. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión refucida para obtener aldehido crudo (0.9 g). ------

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 ----------

En un frasco secado al fuego, se colocó 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 agregó tetracloruro de titanio (3.4 mL) en diclorometano (6 mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 10-15 minutos. Se agregó (-)-Sparteina (1.7g) lentamente a la mezcla de la reacción y se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se agregó a una solución del compuesto (0.65 g), obtenida de la etapa e anterior, en diclorometano (10 mL) lentamente y en agitación continua a 0°C. Después de 3 horas, se templó la reacción con agregado en gotas de solución de cloruro de amoníaco saturada y diclorometano. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así

obtenido se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel se sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el aducto aldol (0.56 g).

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

Se agregó a una solución en agitación del compuesto (0.2 g), obtenida de la etapa f anterior, en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 mL) a 0°C, solución de peróxido de hidrógeno acuosa (30%, 0.16 mL), seguida del agregado de monohidrato de hidróxido de litio (0.02g) en agua (5 mL). Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de la reacción y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa con sulfato de hidrógeno sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas combinadas con agua, solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 3% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.035 g). Masa (m/z): 459.21(M^+ +1); ^{1}HNMR (CD_3OD): δ 8.40 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 7.88 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8Hz), 8.05-7.70 (m, 6H), 7.27 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 4.40-4.0 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 1H), 2.80-2.40 (m, 5H), 2.38(s, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H). ----------

Ejemplo 7A: Síntesis de (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 86). ----------

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

Se agregó a una solución en agitación de 4-ácido bromocinámico (16g) en metanol (150 mL) cloruro de tionilo (30 mL) a 0°C. Se calentó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporaron los solventes hasta secado total. Se utilizó el compuesto crudo obtenido como tal para la siguiente etapa. ----------

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

Se colocó el compuesto (7.5 g) obtenido de la etapa a anterior, piridina-2-metoxi-5-ácido borónico (9.48 g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (1.79 g) y carbonato de potasio (12.83 g) en dimetilformamida (60 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se sometió a reflujo la mezcla de la reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo la mezcla de la reacción con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 20-30% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (8.09 g). ----------

Etapa c: Síntesis de metil3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenyl] propanoato ----------

Se agregó a la solución del compuesto (8.1 g), obtenida de la etapa b anterior, en una mezcla de acetato de etilo /metanol/tetrahidrofurano (~300 mL), 10% de paladio sobre carbón (1.6 g) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 30 psi (aparato *Paar*) durante 2.5 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración se lavó con acetato de etilo y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco que se utilizó como tal para la siguiente etapa. ----------

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

Se agregó a una solución en agitación de hidruro de aluminio litio (2.28 g) en tetrahidrofurano (120 mL) el compuesto (8g), obtenido de la etapa c anterior en tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C durante 3 horas. Se templó la mezcla de la reacción cuidadosamente con solución de cloruro de amoníaco saturada, se realizó filtración, se lavó con acetato de etilo. Se separaron las capas orgánicas, se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evarporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 20-30% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (5.1 g). ----------

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

Se agregó a una solución en agitación del compuesto (9.0 g) obtenida de la etapa d anterior, en diclorometano (90 ml), 2,2,6,6,-N-oxil tetrametilpiperidina (58.77 mg) y bromuro de potasio (447.57 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hipoclorito de sodio acuoso 4% (3.497 g) enseguida a un pH de 8-9 (mantenido mediante el agregado de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado). Se agitó la mezcla de la reacción durante 20 minutos a 0°C. Luego, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada, agua y solución salina. Finalmente, se secaron las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para conseguir aldehido crudo (8.1g) que se utilizó como tal en la siguiente etapa. ----------

Etapa f: Síntesis de 3-{(3*S*,4*S*)-3-{[(4*S*)-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(3*H*)-ona ----------

Se colocó en un frasco secado al fuego, 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 agregó tetracloruro de titanio (0.619 mL) en diclorometano (6 mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 10-15 minutos. Se agregó lentamente(-)-Sparteina (2.7 mL) a la mezcla de la reacción y se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se agregó una solución del compuesto (1.34 g), obtenida de la

etapa e anterior, en diclorometano (10 mL) lentamente y continuó la agitación a 0^0C. Después de 3 horas, se templó la reacción y se agregó con la adición en gotas de solución de cloruro de amoníaco saturada y diclorometano. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyentes para conseguir el aducto aldol (1.21g). ----------

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

Se agregó a una solución en agitación del compuesto (1.21 g), obtenida de la etapa f anterior, en tetrahidrofurano: agua (3:1, 15 mL) a 0°C, solución de peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 1.02 mL), seguido del agregado de monohidrato de hidróxido de litio (114.5mg) en agua (5 mL). Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C hasta la conclusión de la hidrólisis. Se concentró la mezcla de la reacción y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa con sulfato de hidrógeno sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas combinadas con agua, solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 3% de metanol en diclorometano como

eluyente para conseguir el compuesto del título (0.61 g). Masa (m/z): 474.87(M^+ +1); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.32- 8.30 (2H, m), 8.16- 8.14 (1H, m), 8.04- 8.03 (1H, m), 7.92- 7.88 (2H, m), 7.46 (2H, d, J = 8Hz), 7.24 (2H, m, J = 8Hz), 6.86 (1H, d, J = 8Hz), 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 7B: Síntesis de (2*S*,3*R*)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 216). ----------

Etapa a: Síntesis de metil(2*E*)-3-(4-bromofenil)prop-2-enoato. ----------

Se agregó a una solución agitada de 4-ácido bromocinámico (16g) en metanol (150 mL), cloruro de tionilo (30 mL) a 0°C. Se calentó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporaron los solventes hasta el secado total. El compuesto crudo obtenido se utilizó como tal para la etapa siguiente. ----------

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

Se colocó el compuesto (0.75 g) obtenido de la etapa a anterior, 2,4 difluorofenil ácido borónico (0.737 g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.07 g) y carbonato de potasio (1.28 g) en dimetilformamida (6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se sometió a reflujo la mezcla de la reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a

temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo la mezcla de la reacción con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución salina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo bajo bajo columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 20-30% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (0.810 g). ----------

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

Se agregó a la solución del compuesto (0.79 g), obtenida de la etapa b anterior, en una mezcla de acetato de etilo (~10 mL), 10% de paladio sobre carbón (0.2g) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a una presión de 30 psi durante 2.5 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración, se lavó con acetato de etilo y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.77g) como sólido blanco que se utilizó como tal para la siguiente etapa. ----------

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

Se agregó a una solución en agitación de hidruro de aluminio litio (0.2 g) en tetrahidrofurano (15 mL) el compuesto (0.77g), obtenido de la etapa c anterior en tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C durante 3 horas. Se templó la mezcla de la reacción cuidadosamente con solución de cloruro de amoníaco saturada, se realizó filtración, se lavó con acetato de etilo. Se separaron las

capas orgánicas, se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 20-30% de acetato de etilo 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.

Se agregó a una solución en agitación del compuesto (0.7g), obtenida de la etpa d anterior, en diclorometano (10 mL), 2,2,6,6,-N-oxil tetrametilpiperidina (4.36 mg), y bromuro de potasio (33.32 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hipoclorito de sodio (6.5mL, 4% solución) enseguida a un pH de 8-9 (mantenido mediante agregado de solución de bicarbonato de sodio acuosa). Se agitó la mezcla de la reacción durante 20 min a 0°C. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada, agua y solución salina. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida para obtener aldehido crudo (0.57 g). --

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

Se colocó en un frasco secado al fuego, 3-{3-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxopropil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (0.25 g) en diclorometano (10 mL) y se enfrió a 0°C.

Se agregó tetracloruro de titanio (0.76 mL, 1M solución) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 10-15 minutos. Se agregó (-)-Sparteina (0.36 mL) lentamente a la mezcla de la reacción y se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se agregó una solución del compuesto (0.187 g), obtenida de la etapa e precedente, en diclorometano (10 mL) y continuó agitándose a 0°C. Después de 3 horas, se templó la reacción con agregado de gotas de solución de cloruro de amoníaco saturada y diclorometano. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyentes para conseguir el aducto aldol (0.24g).

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.2g), obtenida de la etapa f precedente, en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 mL) a 0°C, solución de peróxido de hidrógeno acuosa (30%, 0.16 mL), seguida del agregado de monohidrato de hidróxido de litio (19.53mg) en agua (2 mL). Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C hasta que se completó la hidrólisis. Se concentró la mezcla de la reacción y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa con sulfato de hidrógeno sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas combinadas con agua, solución salina y se secaron sobre

sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presón reducida y el residuo crudo se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para conseguir el compuesto del título (0.090g). Masa (m/z): 466.06 (M^+ +1); ^{1}HNMR (CD_3OD): δ 8.17-8.8.15 (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 (2*S*,3*R*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 217). ----------

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

Se agregó a una solución agitada de 4-ácido bromocinámico (16g) en metanol (150 mL), cloruro de tionilo (30 mL) a 0°C. Se calentó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporaron los solventes hasta el secado total. Se utilizó el compuesto crudo obtenido como tal para la siguiente etapa. ----------

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

Se colocó el compuesto (0.75 g) obtenido de la etapa a precedente, 4-fluorofenil ácido borónico (0.65 g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.07 g) y carbonato de

potasio (1.28 g) en dimetilformamida (6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se sometió a reflujo la mezcla de la reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo la mezcla de la reacción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice uitlizando 20-30% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (0.720 g). ----------

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

Se agregó a la solución del compuesto (0.7 g), obtenida de la etapa b precedente, en una mezcla de acetato de etilo (~20 mL), 10% de paladio sobre carbón (0.2 g) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 30 psi (aparato *Paar* apparatus) durante 2.5 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración con acetato de etilo y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.7g) como un sólido blanco que se utlizó como tal para la siguiente etapa. ----------

---

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

---

Se agregó a una solución agitada de hidruro de aluminio litio (0.2 g) en tetrahidrofurano (15 mL) el compuesto (0.7g), obtenido de la etapa c anterior en tetrahidrofurano (50 mL) a

0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C durante 3 horas. Se templó la mezcla de la reacción cuidadosamente con solución de cloruro de amoníaco saturada, se sometió a filtración, se lavó con acetato de etilo. Se separaron las capas orgánicas, se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 20-30% de acetato de etilo 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 ----

Se agregó a una solución agitada del compuesto (0.7g), obtenida de la etapa d precedente, en diclorometano (10 mL), 2',2,6,6,-N-oxil tetrametilpiperidina (4.74 mg), y bromuro de potasio (36.05 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hipoclorito de sodio (0.28g, 4% solución) enseguida a un pH de 8-9 (mantenido por el agregado de solución de bicarbonato de sodio acuosa). Se agitó la reacción durante 20 min a 0°C. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de bicarbonato de sodio acuosa, agua y solución salina. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida para obtener aldehido crudo (0.55 g). ----------

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

Se colocó en un frasco secado al fuego, 3-{3-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxopropil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (0.25 g) en diclorometano (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó tetracloruro de titanio (0.76 mL, 1M solución) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 10-15 minutos. Se agregó lentamente (-)-Sparteina (0.36 mL) a la mezcla de la reacción y se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se agregó lentamente a una solución del compuesto (0.17 g), obtenida de la etapa e anterior, en diclorometano (10 mL) y se continuó agitando a 0°C. Después de 3 horas, se templó la reacción con el agregado de gotas de solución de cloruro de amoníaco saturada y diclorometano. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyentes para obtener el aducto aldol (0.2g). ----------

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

Se agregó a una solución agitada del compuesto (0.18 g), obtenida de la etapa f anterior, en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 mL) a 0°C, solución de peróxido de hidrógeno acuosa (30%, 0.15 mL), seguida del agregado de monohidrato hidróxido de litio (17.6mg) en agua (2 mL). Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C hasta completar la hidrólisis. Se concentró la mezcla de la reacción y se extrajo el residuo con acetato de

etilo. Se acidificó la capa acuosa con sulfato de hidrógeno de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas combinadas con agua, solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida y se purificó el residuo crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.075 g). Masa (m/z): 448.07 (M^+ +1); ^{1}HNMR (CD_3OD): δ 8.25-8.8.30 (d, 1H, J = 8Hz), 8.15-8.12 (d, 1H, J = 8Hz), 8.05-8.00 (t, 1H, J = 8Hz), 7.89-7.85 (t, 1H, J = 8Hz), 7.58-7.55 (m, 1H,), 7.47-7.45 (d, 1H J = 8Hz), 7.28-7.26 (d, 1H, J = 8Hz), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.53-7.59 (m,1H), 7.30-7.25 (d, 2H J = 8Hz), 7.15- 7.11 (t, 2H, J = 8Hz), 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). ----------

Se prepararon los siguientes compuestos empleando procedimientos en la forma prevista en los Ejemplos 1 a 7C descriptos precedentemente: ----------

Se prepararon los compuestos Nros. 1 a 81, 86-88, 90-95, 97-119, 121-142, 144-203, 211-213 y 226-232 siguiendo el Ejemplo 1; se prepararon los compuestos Nros. 82-83 siguiendo el Ejemplo 2; se prepararon los compuetos Nros. 84-85 y 204 siguiendo el Ejemplo 3; se prepararon los compuestos Nros. 89 y 96 siguiendo el Ejemplo 4; se prepararon los compuestos Nros. 120 y 205-207 siguiento el Ejemplo 5; se prepararon los compuestos Nros. 143 y 208 siguiendo el Ejemplo 6; y se prepararon los compuestos Nros. 86, 209-210 y 214-225 siguiendo el Ejemplo 7. ----------

Los compuestos específicos, adecuados para su uso, preparados en el presente invento, son los enumerados a continuación: ---

---

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H) -il) etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) ácido pentanoico (Compuesto Nro.1), Masa (m/z):446.0 (M^+ +1); ---

(2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol -2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 2), Masa (m/z): 531.09 (M^+ +1);

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 3), Masa (m/z): 458.82(M^+ +1); ---

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 -(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 4), ---

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 5), Masa (m/z): 479.70(M^+ +1); ---

(2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2- [2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)ethyl] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 6), Masa (m/z):458.94 (M^+ +1); ---

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 7), Masa (m/z): 472.87 (M^+ +1); --

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

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 9), Masa (m/z):461.87 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 10), Masa (m/z):473.79 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 11), Masa (m/z):493.81 (M^+ +1); -----

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 12), Masa (m/z): 479.77(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 13), Masa (m/z):473.86 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 14), Masa (m/z):510.66 (M^+ -18); ---------

(2S,3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 15), Masa (m/z):496.10 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 16), Masa (m/z):536.11 (M^+ +1); --

(2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 17), Masa (m/z):530.09 (M^+ +1); -------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H) -il) etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 18), Masa (m/z): 512.04(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol -2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 19), Masa (m/z):518.14 (M^+ +1); -----

(2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol -2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 20), Masa (m/z):534.09 (M^+); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-yl]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 21), Masa (m/z):512.08 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 22), Masa (m/z): 458.14(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 -(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 23), Masa (m/z): 492.07(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 24), Masa (m/z):489.11 (M^+ +1); -----

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3 -benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 25), Masa (m/z):458.14 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-etilbifenil-4-i)-3-hiroxi2-[2-(4-oxo- 1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 26), Masa (m/z): 472.15(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3 -dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 27), Masa (m/z):492.08 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2- (4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 28), Masa (m/z):478.09 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4-pirimidin-5-ilfenil)ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 29), Masa (m/z):446.12 (M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 30), Masa (m/z): 448.25 (M^+ +1); ---------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4-piridin-3-ilfenil) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 31), Masa (m/z): 445.23(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil] -3-hi-droxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 32), Masa (m/z):502.19 (M^+ +1); --

(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]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 33), Masa (m/z):489.0(M^+ +1); ----------

(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] ácido penta-noico (Compuesto Nro. 34), Masa (m/z):473.0(M^+ +1); ---------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 35), Masa (m/z): 448.0 (M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 36), Masa (m/z): 505.0 (M^+ +1); -------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 37), Masa (m/z):509.0 (M^+ +1); ---

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 38), Masa (m/z):582.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 39), Masa (m/z): 511.0 (M^+ +1); --

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) e-til]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]ácido pentanoico(Compuesto Nro. 40), Masa (m/z): 493.3(M^+ +1); -------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 41), Masa (m/z):489.0 (M^+ +1); --------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 42), Masa (m/z): 582.0(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 43), Masa (m/z):519.0 (M^+ +23); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 44), Masa (m/z):490.0 (M^+ +1); --------

(2S,3R)-5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 45), Masa (m/z): 444.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 -(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 46), Masa (m/z):476.0 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compueso Nro. 47), Masa (m/z):510.0 (M^+ +1); ----

(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 áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 48), Masa (m/z):502.0 (M^+ +1);

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 49), Masa (m/z): 458.0 (M^+ +23); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 50), Masa (m/z):493.0 (M^+ +1); ---

(2S,3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 51), Masa (m/z): 498.0 (M^+ +23); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 52), Masa (m/z):490.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2- [2- (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 53), Masa (m/z):444.0 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 54), Masa (m/z): 489.34(M^+ +1) ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 55), Masa (m/z): 493.16(M^+ +1); --

(2S,3R)-5-(4'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 56), Masa (m/z): 496.13 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 57), Masa (m/z): 475.13 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 -(3-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 58), Masa (m/z): 492.13 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-[6-(4-clorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3 -dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 59), Masa (m/z):479.12 (M^+ +1); ----------

(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)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 60), Masa (m/z): 476.16 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-[4-(4-clorofenil)-2-tienil]-2- [2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 61), Masa (m/z):484.0 (M^+ +1); ----------

(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]ácido penta-noico (Compuesto Nro. 62), Masa (m/z): 481.0(M^+ +1); --------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil}ácido pentanoico (Compuesto Nro. 63), Masa (m/z):518.0 (M^+ +1); ------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 64), Masa (m/z): 498.0 (M^+ +1); -----

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 65), Masa (m/z):526.0 (M^+ +1); --------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 66), Masa (m/z):526.0 (M^+ +1); --------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 67), Masa (m/z): 492.0(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 68), Masa (m/z): 542.29(M^+ +1); -----

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 69), Masa (m/z):548.54 (M^+ +1); --

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 70), Masa (m/z): 493.30(M^+ +1); --

(2S,3R)-5-(4'-cloro-4-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1, 3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 71), Masa (m/z):495.72 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 72), Masa (m/z):530.13 (M^+ +1); --

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 73), Masa (m/z):493.37 (M^+ +1); --

(2S,3R)-5-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1, 3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 74), Masa (m/z):496.26 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 75), Masa (m/z):509.77 (M^+ +1); --

(2S,3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)e-til]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 76), Masa (m/z): 492.56(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3 - benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 77), Masa (m/z):480.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4 H)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ácido penta-noico (Compuesto Nro. 78), Masa (m/z): 462.19 (M^+ +1); ------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 79), Masa (m/z):546.32 (M^+ +1); --

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 80), Masa (m/z):529.25 (M^+ +1); --

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 81), Masa (m/z): 498.27(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenil ácido pentanoico (Compuesto Nro. 82); Masa (m/z):368.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-fenil ácido pentanoico (Compuesto Nro. 83), Masa (m/z): 368.07 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4(trifluorometil)fenil]ácido pentanoico (Com-puesto Nro.84), Masa (m/z): 458.0(M^+ +23); ----------

(2S,3R)-5-(4-tert-butilfenil)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H -isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro.85), Masa (m/z):424.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 86), Masa (m/z): 474.87(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro -2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 87), Masa (m/z): 478.09(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro.88), Masa (m/z): 474.88(M^+ +1); ----------

(2R,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro -2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 89), Masa (m/z):478.2 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 90), Masa (m/z): 462.32(M^+ +1); -------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 91), Masa (m/z): 478.38(M^+ +1); -----

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 92), Masa (m/z): 514.20(M^+ +1); -------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H) -il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 93), Masa (m/z): 508.29(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H) -il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 94), ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 95), Masa (m/z): 493.37(M^+ +1); -------

(2*R*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 96), Masa (m/z): 474.87(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 97), Masa (m/z): 480.13(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 98), Masa (m/z): 482.15 (M^+ +1); -

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 99), Masa (m/z): 482.15(M^+ +1); --

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4'-isopropilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 100), Masa (m/z): 486.18(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 101), Masa (m/z): 496.12(M^+ +1); ---------

(2S,3R)-5-(4'-butilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2- (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 102), Masa (m/z): 500.42(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 103), Masa (m/z): 462.32(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 104), Masa (m/z): 466.31(M^+ +1); -

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 105), Masa (m/z): 462.38(M^+ +1); ----

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 106), Masa (m/z): 513.35(M^+ +1); -

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 107), Masa (m/z): 481.32(M^+ +1); -

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 108), Masa (m/z): 497.30(M^+ +1); -

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 109), Masa (m/z): 463.35(M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 110), Masa (m/z): 477.34(M^+ +1); -

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 111), Masa (m/z): 482.38(M^+ +1); -

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 112), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 113), Masa (m/z): 484.39(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 114), Masa (m/z): 542.36(M^+ +1); ----

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 115), Masa (m/z): 472.12(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 116), Masa (m/z):476.23(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 117), Masa (m/z): 494.24(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 118), Masa (m/z): 473.38(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 119), Masa (m/z): 516.28(M^+ +1); ----------

(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 120), Masa (m/z): 474.87(M^+ +1); ----------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 121), Masa (m/z): 510.23(M^+ +1); ----

(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)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 122), Masa (m/z): 510.23(M^+ +1); ------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 123), Masa (m/z): 512.31(M^+ +1); -

(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]ácido penta-noico (Compuesto Nro. 124), Masa (m/z): 490.30(M^+ +1); ------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 125), Masa (m/z): 504.33(M^+ +1); -

(2S,3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) e-til]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) ácido pen-tanoico (Compuesto Nro. 126), Masa (m/z): 510.23(M^+ +1); ----

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 127), Masa (m/z): 492.26 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-me-toxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 128), Masa (m/z): 510.30 (M^+ +1); --------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 129), Masa (m/z): 504.38 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) e-til]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil] piridin-3-il} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 130), Masa (m/z): 547.29 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil] piridin-3-

il}ácido pentanoico (Compuesto Nro. 131), Masa (m/z): 549.30 (M^+ +1); ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 132), Masa (m/z): 547.29 (M^+ +1); ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 133), Masa (m/z): 527.40 (M^+ +1); ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 134), Masa (m/z): 531.36 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 135), Masa (m/z): 488.34 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 136), Masa (m/z): 494.33 (M^+ +1); ---

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 137), Masa (m/z): 494.33(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 138), Masa (m/z): 476.30 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 139), Masa (m/z): 496.30 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 140), Masa (m/z): 476.35 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 141), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 142), Masa (m/z): 490.34(M^+ +1); ------

(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 143), Masa (m/z): 475.21(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4H)-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 144), Masa (m/z): 512.32 (M^+ +1);

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 145), Masa (m/z): 514.37(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 146), Masa (m/z): 506.38 (M^+ +1); -----

(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)e-

til]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 147), Masa (m/z): 532.38(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-[4-(6-cloropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2- [2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 148), Masa (m/z): 479.36 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 149), Masa (m/z): 542.11(M^+ +1); ----

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 150), Masa (m/z): 542.11(M^+ +1); ----

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 151), Masa (m/z): 488.09 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(6-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 152), Masa (m/z): 504.06 (M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 153), Masa (m/z): 493.01(M^+ +1); ------

(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] áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 154), Masa (m/z): 523.02 (M^+ +1); ----------

(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- hidroxi

ácido pentanoico (Compuesto Nro. 155), Masa (m/z): 511.04(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 156), Masa (m/z): 507.05 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 157), Masa (m/z):507.05 (M^+ +1); -

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(7-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 158), Masa (m/z): 504.09 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 159), Masa (m/z): 508.03(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 160), Masa (m/z): 505.11(M^+ +1); ------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 161), Masa (m/z): 510.04(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 162), Masa (m/z): 505.11(M^+ +1); ------

(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

ácido pentanoico (Compuesto Nro. 163), Masa (m/z): 526.95(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidro-xi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 164), Masa (m/z): 529.00 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 165), Masa (m/z): 507.03(M^+ +1); -

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 166), Masa (m/z): 476.01(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 167), Masa (m/z): 489.05(M^+ +1); ---------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 168), Masa (m/z): 488.06 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2- (5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 169), Masa (m/z): 472.03(M^+ +1); ----------

(2S,3R) -5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 170), Masa (m/z): 491.98 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4 - oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 171), Masa (m/z): 492.00(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 172), Masa (m/z): 509.98(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 173), Masa (m/z): 557.99 (M^+ +1); ---

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 174), Masa (m/z): 506.04(M^+ +1); ------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 175), Masa (m/z): 526.91(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 176), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 177), Masa (m/z): 523.01(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 178), ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 179), Masa (m/z): 489.07(M^+ +1); ------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 180), Masa (m/z): 508.99(M^+ +1); ------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 181), Masa (m/z): 493.19(M^+ +1); ------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 182), Masa (m/z): 496.17(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 183), Masa (m/z): 498.15(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 184), Masa (m/z): 492.16 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2- [2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 185), Masa (m/z):476.13 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 186), Masa (m/z):480.08 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 187), Masa (m/z):480.15 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 188), Masa (m/z):500.07 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 189), Masa (m/z):500.13 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 190), Masa (m/z):484.15 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 191), Masa (m/z):502.16 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 192), Masa (m/z):507.22(M^+ +23); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 193), ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 194), Masa (m/z):506.12 (M^+ +1); ----

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 195), Masa (m/z):476.18 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3- hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1*H*)-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 196), Masa (m/z):465.26 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3- hidroxi-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il) etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 197), Masa (m/z): 445.25 (M^+ +1); ----------

(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}áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 198), Masa (m/z): 543.22 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 199), Masa (m/z):474.25(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 200), Masa (m/z):454.24(M^+ +1); --

(2S,3R)-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 201), Masa (m/z):495.27(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(2,4-dioxo-2H-1,3-benzoxacin-3(4H)-il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 202), Masa (m/z):491.17(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)etil]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 203), Masa (m/z):470.12(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3- dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 204), Masa (m/z): 420.06 (M^+ +1); ----------

(2R,3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 -(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 205), Masa (m/z): 476.07 (M^+ +1); ----------

(2R,3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 -(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 206), Masa (m/z):462.03 (M^+ +1); ----------

(2R,3S)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 207), Masa (m/z):480.03 (M^+ +1); ----------

(2S,3S)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 208), Masa (m/z): 474.31 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]- 2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 209), Masa (m/z): 459.21(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 210), Masa (m/z): 463.17(M^+ +1) ; ----------

(2S,3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 211), Masa (m/z): 530.33(M^+ +1); ----

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 212), Masa (m/z): 492.29(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 213), Masa (m/z): 490.34 (M^+ +1); --------

(2*S*,3*R*)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 214), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) metil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 215), Masa (m/z): 498.09 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compues-to Nro. 216), Masa (m/z): 466.06 (M^+ +1); ----------

((2*S*,3*R*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3 -benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 217), Masa (m/z): 448.07 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 218), Masa (m/z): 478.22 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 219), Masa (m/z): 462.23 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 220), Masa (m/z): 461.23 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 221), Masa (m/z): 444.24 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) metil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 222), Masa (m/z): 514.14 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 223), Masa (m/z): 445.18 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 224), Masa (m/z): 464.18 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compues-to Nro. 225), Masa (m/z): 466.20 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil] -2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 226), Masa (m/z): 461.23 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-{2-[4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il]etil}ácido pentanoico (Compuesto Nro. 227), Masa (m/z): 526.16 (M^+ +1); ---

(2*S*,3*R*)-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il)etil] -3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 228), Masa (m/z): 490.17 (M^+ +1) ----------

(2*S*,3*R*)-3-(acetiloxi)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 229), Masa (m/z): 517.06(M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(8-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 230) Masa (m/z): 509.17 (M^+ +1); ----

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(2,4-dioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 231), Masa (m/z): 493.93 (M^+ +1) ----------

2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-(2-{[(2-hidroxifenil)carbonil]amino}etil) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 232), Masa (m/z): 468.14 (M^+ +1) ----------

Ejemplo: Ensayo para Proteinasas Metalo Matrices (MMPs). ---

Se prepararon nuevas entidades químicas del presente invento y los estándares correspondientes utilizados en el presente (inventario 10 mM) en 100% DMSO y se realizaron diluciones posteriores en 50% DMSO-50% TCNB (50 mM Tris, 10 mM $CaCl_2$, 150 mM NaCl, 0.05% Brij-35, pH 7.5). Se agregó 1 µl del compuesto y 88 µl de TCNB a recipientes de 96 bandejas recipiente para lograr la concentración final deseada de NCE (la concentración DMSO final no deberá exceder 0.5%). Se agregó 1 µl de MMPs activadas, recombinantes en cada recipiente (20-100 ng/100 µl de mezcla de la reacción) excepto en el "recipiente negativo". (Las enzimas MMP-1, 9 & 14 requieren activación anterior. Por eso, la enzima suministrada se incubó con APMA, concentración final 1 mM, durante un período de 1 hr a 37°C). Se realizó la incubación a temperatura ambiente durante 4-5 minutos. Se inició la reacción con 10 µl de 100 µM sustrato (ES001: las alícuotas se diluyeron vigorosamente en TCNB; inventario: 2 mM) y se monitoreó el aumento en la eflorescencia en longitud de onda de excitación de 320 nm seguida de la emisión a 405 nm

durante 25-30 ciclos. Se calculó el aumento de la eflorescencia (RFU) como recipientes NCE/positivos, negativos y estándar. Se calculó el porcentaje de inhibición comparado con los controles y los valores IC_{50} determinados utilizando el programa *Graph-prism*. ----------

El presente invento se relaciona con los compuestos que actúan como inhibidores de las MMP-9/12 duales, que tienen perfiles de actividasd deseados y potencia beneficiosa, selectividad y/o propiedades farmacocinéticas. ----------

En especial, los compuestos revelados en la presente exhiben actividad en los ensayos de la MMP9 de ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 40 µM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 200 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 20 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 1.0 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 0.3 nM. Los compuestos revelados en la presente exhibieron actividad en ensayos de MMP12 desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 3.8 µM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 200 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 20 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 1.0 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 0.3 nM. Los compuestos especiales analizados (Nros. 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) exhibieron actividad en ensayos de MMP1 desde alrededor de 100 nM hasta alrededor de 10 µM, por ejemplo desde alrededor de 100 nM hasta alrededor de 5 µM, o desde alrededor de 100 nM hasta alrededor de 2 µM, o desde alrededor de 100 nM hasta alrededor de 1 µM, indicando que los compuestos del presente invento

podrán ser selectivos sobre MMP-1 por ≥ 100 partes. ----------

---

Ensayo para modelo LPS inducido en neutrofilia de ratón *in vivo*. ----------

Se trataron ratas *wistar* macho con vehículo / NCEs (nuevas entidades químicas) o droga estándar y 2 hrs después se estimularon con lipopolisacáridos (LPS) en fosfato amortiguado con solución salina (PBS), a través de la ruta intra-traqueal oronasal (400µL de 50µg/ml). Los animales de control negativo recibieron PBS solamente. Se realizó la instilación intratraqueal bajo quetamina y anestesia Xilazina. Dos horas después de la estimulación con LPS, se practicó eutanasia a las ratas y se llevó a cabo el lavaje broncoalveolar (BAL). Se realizó TLC, DLC para enumerar el recuento de neutrófilos en el fluido BAL y los resultados se expresaron como inhibición porcentual utilizando la siguiente fórmula ----------

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{NeuLPS - NeuTEST}{NeuLPS - NeuPBS} \times 100$$

Donde, ----------

NeuLPS = recuento de neutrófilos en vehículo del grupo estimulado tratado con LPS. ----------

NeuTEST = recuento de neutrófilos en el grupo tratado con una dosis dada de un compuesto de análisis. ----------

NeuPBS = neutrófilos en vehículo del grupo estimulado trtado con PBS. ----------

Evaluación de Solubilidad. ----------

Solubilidad Equilibrada: ----------

El perfil de solubilidad del pH de un compuesto se determina a 37°C en medio acuoso con un pH en una escala de 1-7.5. Se evalúa una cantidad suficiente de condiciones del pH para definir en forma precisa el perfil de solubilidad del pH. Las soluciones amortiguadoras estándar descriptas en la USP se consideran apropiadas para uso en estudios de solubilidad. ---

---

Se pesa el compuesto y se transfiere a los frascos. Se agregan los medios a cada frasco cónico, se sella el frasco con un tapón y película de parafina. El volumen agregado dependerá del volumen requerido para análisis del contenido del compuesto. El pH de la solución se mide después de agregar el compuesto. Se observa el frasco intermitentemente. Si la sustancia de la droga está completamente disuelta, se agrega una cantidad adicional del compuesto hasta saturación (se observa el residuo no disuelto) y se mide el pH. Se sacan los frascos del baño de agua después que se logra el equilibrio. Se filtra la solución saturada a través de 0.45µm de filtro de membrana y se analizan las muestras para estimar el contenido del compuesto bajo análisis. ----------

Ensayos de investigación farmacocinética para los inhibidores de la Proteinasa Metalo Matriz (MMP 9/12). -----

Depuración intrínseca: ----------

Se evalúa la depuración intrínseca (o estabilidad del metabolismo) mediante estimación del índice de desintegración

inicial del compuesto matriz en un modelo biológico adecuado como los microsomas del hígado humano. --

La reacción del estudio consiste en el sistema de regeneración NADPH y en los microsomas del hígado de las distintas especies de interés (seres humanos, ratas, perros, ratones), agregados al amortiguador a una concentración de 0.5 mg/mL. Después de una breve pre-incubación se inicia la reacción metabólica mediante el agregado de 5 µL del inventario de sustrato (100 µM) para producir una concentración final de 0.5 µM en la reacción. Las alícuotas periódicas se sacan cada tres minutos hasta 30 minutos, se templan y la concentración del compuesto del análisis se estima por LCMS. El índice de desaparición se estima como la inclinación de primer orden del % matriz que permanece contra el gráfico de tiempo. El índice de desintegración se normaliza a la concentración unitaria del compuesto del análisis y proteína y se extrapola hasta 1g de hígado utilizando factores decisivos (52.5 mg de proteína microsómica CYP por gramo de hígado). ----------

***Glucuronidación in vitro*:** ----------

Un ensayo comparativo en la forma de depuración intrínseca (ver supra) con el agregado de ácido glucurónico y alametacina para comparar primariamente la desaparición parental debido a la glucuronidación se expresa como índice de depuración y se normaliza por gramo de hígado. ----------

Unión de proteína plasma: ----------

Se estima evaluada por el método de diálisis equilibrada donde el compuesto no unido se esparce a través de una membrana semi-permeable y se equilibra con amortiguador fosfato (pH

7.4), y se sustrae del total de drogra en plasma para determinar el porcentaje unido. ----------

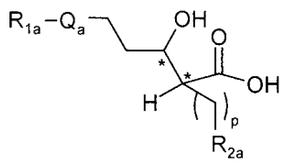
Las membranas de diálisis equilibradas se mojan durante la noche y se prepara el ensamble. Se inyecta la droga del análisis en plasma (100 y 1000 ng/mL) y se incuba a 37°C y se transfiere al aparato de equilibrio con plasma agregado en un compartimiento y amortiguador en el otro. La unidad gira a rpm constante, a 37°C, durante cuatro horas para permitir que el compuesto no unido realice la diálisis y se distribuya en la cámara amortiguadora. Después de cuatro horas se saca el plasma y el amortiguador de los compartimientos respectivos y se estiman las concentraciones del compuesto del análisis. El porcentaje unido se estima de las concentraciones del compuesto del análisis. ----------

Los métodos alternativos incluyen el método de ultra filtración donde el compuesto inyectado en plasma (100 y 1000 ng/mL) se filtra con filtros Centricon (*Millipore*) teniendo corte de peso molecular de (30000 DA) para preparar el retenido y ultra filtrado. Se estima el compuesto del análisis en ambos y se calcula el porcentaje unido.---------

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un compuesto de la Fórmula Ia



(Ia)

en donde:

* denota o representa un centro estereogénico asimétrico de la configuración definida seleccionada de (R, R), (S, S), (R, S) y (S,R);

p es un entero de 1 a 2;

R_{1a} es piridina opcionalmente sustituida, fenilo,pirazol, tetrazol o pirimidina en donde los sustituyentes opcionales son metilo, etilo, butilo, isobutilo, metoxi, F, Cl o oxo

R_{2a} es benzotriazina opcionalmente sustituida, isoindol, quinazolina o 8-azaespirodecano en donde los sustituyentes opcionales son oxo o t-butilo; Qa es piridina opcionalmente sustituida, tienilo o furanilo en donde los sustituyentes opcionales se pueden seleccionar de uno o más de metilo, etilo, butilo, isobutilo, metoxi, F, Cl, CF_3 o oxo.

2. Un compuesto que se selecciona de:

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 No. 55),

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 No. 57),

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 No. 59),

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 No. 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 No. 61),

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),

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),

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 No. 64),

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 No. 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 No. 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 No. 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 No. 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 No. 110),

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 No. 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 No. 122),

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 No. 123),

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 No. 126),

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),

Ácido (2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il}pentanoico (Compuesto No. 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 No. 132),

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),

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),

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),

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),

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),

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 No. 176),

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 No. 178),

Ácido (2S,3R)-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 No. 213).

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1-2 y, junto con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

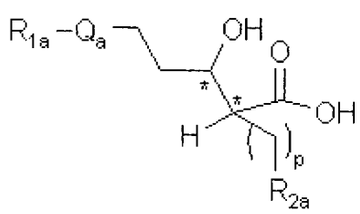
RESUMEN

Divisional 1

Titulo: ácidos β-hidroxi-carboxílicos diastereoméricamente puros como inhibidores de metaloproteinasa

Resumen

La presente invención se relaciona con ciertos ácidos β-hidroxi-carboxílicos sustituidos como inhibidores de matriz de metaloproteinasa que tienen la fórmula Ia,



(Ia)

La invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la Fórmula Ia.

DIVISIONAL II

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD DIVISIONAL

PATENTE DE INVENCIÓN

PCT

EXPEDIENTE No _____

TITULO ÁCIDOS BETA-HIDROXI CARBOXÍLICOS COMO INHIBIDORES DE MATRIZ METALOPROTEINASA

CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

SOLICITANTE: RANBAXY LABORATORIES LIMITED

DOMICILIO: HARYANA, INDIA

APODERADO JUANITA ACOSTA GOMEZ

BOGOTA D.C._____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

[X] **Patente de Invención** [ ] **Patente modelo de utilidad** [X] **PCT**

(21) No De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**
(30) Prioridad (31) No Prioridad 1880/DEL/2006 (32) Fecha 22.08.2006 (33) País INDIA	(72) Inventor(es) Sattigeri Viswajanani Jitendra ; Palle P. Vekata; Khera Manoj Kumar; Reddy Ranadheer (y otros)
	(74) Apoderado (s) DARIO CARDENAS NAVAS
(54) Título **ÁCIDOS BETA-HIDROXI CARBOXÍLICOS COMO INHIBIDORES DE MATRIZ METALOPROTEINASA**	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite de inicio Fase Nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 21.08.2007 **No de Solicitud PCT** PCT/IB2007/-53430	(87) Publicación internacional Fecha 28.02.2008 No Publicación WO2008/023336 A2

Resumen reivindicación (es):

La presente invención se relaciona con ciertos ácidos β-hidroxi-carboxílicos sustituidos como inhibidores de matriz de metaloproteinasa, particularmente ácidos β-hidroxi-carboxílicos diastereoméricamente puros. La invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la presente invención.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA DE ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION	X	PCT	X	MODELO DE UTILIDAD		DISEÑO INDUSTRIAL	

(21) No de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71)Solicitante(s) **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**

(72) Inventor(es) Sattigeri Viswajanani Jitendra ; Palle P. Vekata; Khera Manoj Kumar; Reddy Ranadheer (y otros)

(74) Apoderado: DARIO CARDENAS NAVAS

(30) Prioridad	(31) No Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	1880/DEL/2006	22.08.2006	INDIA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 21.08.2007
No de solicitud:PCT/IB2007/053340

(54) Título **ÁCIDOS BETA-HIDROXI CARBOXÍLICOS COMO INHIBIDORES DE MATRIZ METALOPROTEINASA**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA DE ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION	X	PCT	X	MODELO DE UTILIDAD		DISEÑO INDUSTRIAL	

(21) No de solicitud:	(22) Fecha de solicitud:		
(71) Solicitante(s) **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**			
(72) Inventor (es) Sattigeri Viswajanani Jitendra ; Palle P. Vekata; Khera Manoj Kumar; Redd Ranadheer (y otros)			
(74) Apoderado: DARIO CARDENAS NAVAS			
(30) Prioridad	(31) No Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	1880/DEL/2006	22.08.2006	INDIA
(85) Fecha límite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT		Fecha: 28.02.2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 21.08.2007		No Publicación:WO2008/023336	
No de Solicitud PCT/IB2007/053340			

(54) Título: ÁCIDOS BETA-HIDROXI CARBOXÍLICOS COMO INHIBIDORES DE MATRIZ METALOPROTEINASA

(57) Resumen:

La presente invención se relaciona con ciertos ácidos β-hidroxi-carboxílicos sustituidos como inhibidores de matriz de metaloproteinasa, particularmente ácidos β-hidroxi-carboxílicos diastereoméricamente puros. La invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la presente invención.

DESCRIPCION

RLL-895WO

TRADUCCIÓN PÚBLICA: ----------

Campo del Invento. ----------

El presente invento se relaciona con ciertos ácidos carboxílicos β-hidroxi- y amino-sustituidos como los inhibidores de la metaloproteasa matriz, especialmente los ácidos carboxílicos-β-hidroxi diastereoméricamente puros y a los procesos para sus síntesis. ----------

Este invento también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos del presente invento, y con los métodos para tratar el asma, artritis reumatoidea, COPD, rinitis, osteoartritis, artritis soriásica, psoriasis, fibrosis pulmonar, desórdenes en la cura de heridas, inflamación pulmonar, síndrome de perturbación respiratoria aguda, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, ateroesclerosis, proliferación neoíntima, que lleva a la restenosis y a la insuficiencia cardíaca isquémica, ataque apopléjico, enfermedades renales, metástasis tumoral, y demás desórdenes inflamatorios caracterizados por la hiper-expresión y la hiper-activación de una metaloproteinasa matriz utilizando los compuestos. --

Antecedentes del Invento. ----------

Las metaloproteinasas (MMPs) son una superfamilia que surge naturalmente de las proteinasas (enzimas) que se encuentran en la mayoría de los mamíferos. La superfamilia se compone de por lo menos 26 miembros de las enzimas que contienen zinc producidas por muchos tipos de células y compartiendo características estructurales y funcionales. En base a las

consideraciones estructurales y funcionales las proteinasas han sido clasificadas en diferentes familias y subfamilias (Vartak et al., (2007), *J. Drug Targeting,* 15, 1-20; y Hopper, (1994), *FEBS,* 354, 1-6), como ser las colagenasas (MMP-1, -8 y -13), gelatinasas (MMP-2, y –9), metaloelastasas (MMP-12), las MT-MMPs (MMP-14, –15, -16, -17, - 24 y 25), matrilisinas (MMP-7 y -26), estromelisinas (MMP-3, -10 y -11) y *sheddases* como por ejemplo las enzimas que convierten el TNF (TACE, y ACE). ----------

Se cree que las metaloproteinasas son importantes en los procesos de enfermedad fisiológica que involucran la remodelación tal como en el desarrollo embrionario, formación ósea y remodelación uterina durante la menstruación. Una función biológica principal de las MMPs es catalizar la desintegración de los tejidos conectivos o de la matriz extra celular mediante su capacidad para hidrolizar diversos componentes de tejido o matriz. Además de su papel en la degradación del tejido conectivo, las MMPs están involucradas en la activación de las (pro) formas de cimógeno de otras MMPs induciendo de ahí la activación MMP. También están involucradas en la biosíntesis del TNF-alfa que se encuentra implicada en muchos estados patológicos. --

La MMP-12, también conocida como macrófago elastasa o metaloelastasa, se expresa en macrófagos activados y ha sido demostrado que se secreta de macrófagos alveolares de fumadores como asimismo en las células esponjosas en lesiones ateroescleróticas. Los estudios de la MMP-12 en ratón desmayado han demostrado el desarrollo de enfisema significativo, respaldando de ese modo su papel en el COPD. La

MMP-9 (gelatinasa B, 92 kDa tipo colagenasa IV) es un miembro de la familia de la MMP que se libera como una proenzima y posteriormente se activa a través de una cascada proteasa *in vivo*. ----------

La concentración de MMP-9 aumenta en enfermedades como el asma, la fibrosis pulmonar intersticia (IPF), el síndrome de perturbación respiratoria en adultos (ARDS), y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). A causa de su capacidad proteolítica, la MMP-9 ha sido involucrada en la remodelación del tejido de las vías aéreas y de los pulmones en las enfermedades inflamatorias crónicas como por ejemplo asma grave y COPD. También es probable que la MMP-9 resulte fisiológicamente importante debido a su capacidad para regular la digestión de los componentes de la matriz extracelular como asimismo la actividad de otras proteasas y citoquinas. La MMP-9 se excreta en neutrófilos, macrófagos, osteoclastos, que resultan fácilmente inducidos por las citoquinas y los factores de crecimiento, y juega un rol en diversos procesos fisiológicos y patológicos. ----------

Se ha vinculado la hiper-expresión o la hiper-activación de una MMP, o de un desequilibrio entre una MMP y un inhibidor de tejido natural (es decir, endógeno) de una matriz metaloproteinasa (TIMP) con una patogénesis de enfermedades caracterizadas por la desintegración del tejido conectivo o de la matriz extracelular. ----------

La inhibición de la actividad de una o más MMPs podrá resultar beneficiosa en el tratamiento de diversos desórdenes inflamatorios, enfermedades de autoinmunidad y enfermedades

alérgicas tales como, inflamación de articulaciones, inflamación del tracto GI, inflamación de la piel, remodelación de colágeno, desórdenes en la curación de heridas, etc. ----------

El diseño y la aplicación terapéutica de los inhibidores de la MMP ha revelado que el requisito de una molécula para resultar en inhibidor efectivo de la clase de enzimas MMP es un grupo funcional (por ej. Ácido carboxílico, ácido hidroxámico o sulfidrilo) capaz de quelar el lugar activo del ion Zn^{2+} (Whittaker *et al.*, *Chem. Rev.*, (1999), 99; 2735-76). ---------

---

La WO 2004/110974 revela compuestos y sus derivados fisiológicamente funcionales descriptos como inhibidores de las enzimas metaloproteinasa matriz. La WO 2004/113279 revela presuntos inhibidores de la metaloproteinasa matriz. La WO 2005/026120 revela compuestos también descriptos como inhibidores de la metaloproteinasa matriz. La Patente Norteamericana Nro. 6,350,885 revela compuestos heteroaromáticos tricíclicos y sus derivados que se cree que inhiben las metaloproteinasa matriz. La WO 98/09940 revela ácidos butíricos bifenilos y sus derivados descriptos como inhibidores de las metaloproteinasas matriz. La *J. Med. Chem.*, (1968), vol. 11(6), 1139-1144 revela la síntesis y la actividad anti-inflamatoria del 4-(p-bifenilil)-3-ácido hidroxibutírico y de los compuestos relacionados. La WO 96/15096 revela ácidos 4-biarilbutirico ó 5-biarilpentanoico sustituido y derivados como presuntos inhibidores de la metaloproteinasa matriz. La WO 2006/090235 describe los derivados del ácido 5-fenil-pentanoico descriptos como

inhibidores de la metaloproteinasa matriz para el tratamiento del asma y otras enfermedades. ----------

Se ha llevado a cabo la investigación con respecto a la identificación de los inhibidores que son selectivos, *por ej.*, para algunos de los subtipos de la MMP. Un inhibidor de la MMP de selectividad mejorada evitaría efectos colaterales potenciales asociados con la inhibición de las MMPs que no están involucradas en la patogénesis de la enfermedad a tratar. ----------

Asimismo, el uso de inhibidores más selectivos de la MMP requeriría la administración de una cantidad menor del inhibidor que de otro modo se requeriría para el tratamiento de la enfermedad, después de la administración, dividido *in vivo* entre MMPs múltiples. Más aún, la administración de una cantidad menor del compuesto mejoraría el margen de seguridad entre la dosis del inhibidor requerido para la actividad terapéutica y la dosis del inhibidor en la cual se observa toxicidad. ----------

Existen muchas drogas como moléculas tridimensionales asimétricas, es decir, quiral y por lo tanto tendrán algunos estereoisómeros dependiendo de la cantidad de centros quirales presentes. La importancia de evaluar nuevas entidades químicas que tienen centros quirales como isómeros simples es para entender su efecto sobre los aspectos farmacológicos y toxicológicos. A menudo se encuentran diferencias farmacodinámicas, farmacocinéticas y/o toxicológicas entre enantiómeros / diastereómeros. Aunque los mediadores fisiológicos naturales son aquirales, en base al ambiente

apuntado, sus receptores/enzimas podrán demostrar una preferencia solamente para un enantiómero óptimamente puro de agonistas, antagonistas o inhibidores. Desde un punto de vista farmacocinético, la quiralidad podrá tener influencia sobre la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la droga. Los isómeros simples puros podrán también ofrecer ventajas en términos de estos parámetros farmacocinéticos permitiendo de esa forma mejor desarrollo de esas moléculas como drogas candidatas. También se sabe que la quiralidad tiene un efecto significativo de las propiedades físico-químicas y cristalinidad de una molécula quiral que a su vez tendrá efectos profundos sobre la farmacocinética y desarrollo de la molécula. Además de los mencionados precedentemente, los principios reglamentarios lo guían a uno a desarrollar preferentemente isómeros simples como drogas candidatas par evitar cualquier problema farmacológico, farmacocinético y toxicológico que pudiera surgir debido a las interacciones de un isómero no deseado con objetivos moleculares no deseados. ----------

En este contexto, se podrán preparar estrategias sintéticas para producir isómeros simples puros que ofrecen ventajas sobre las técnicas analíticas de separación de isómero no solamente en términos de costo y eficiencia sino también en cantidades mayores de compuesto par elaborar análisis farmacéutico. De este modo, los compuestos del presente invento, que son isómeros quirales simples, tienen propiedades potenciales mejoradas, farmacocinéticas mejoradas y/o fisico-químicas mejoradas en comparación con los compuestos racémicos. ----------

El presente invento está dirigido a subsanar problemas encontrados en la técnica. ----------

Resumen del Invento. ----------

El presente invento se relaciona con ácidos carboxílicos sustituidos con amino y β-hidroxi, que actúan como inhibidores de la metaloproteasa matriz, especialmente ácidos carboxílicos β-hidroxi diastereoméricamente puros, procesos correspondientes para la síntesis de composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos del presente invento. El presente invento se relaciona con inhibidores de la metaloproteinasa matriz útiles como agentes terapéuticos o profilácticos efectivos para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, de autoinmunidad y alérgicas y otros desórdenes inflamatorios caracterizados por la hiper-expresión y la hiper-activación de una metaloproteinasa matriz utilizando los compuestos. ----------

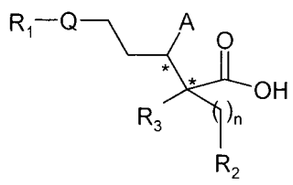
El presente invento se relaciona a compuestos que actúan como inhibidores duales de la MMP-9/12, que tiene perfiles de actividad deseados y potencia beneficiosa, selectividad y/o propiedades farmacocinéticas. ----------

El presente invento incluye nuevas entidades químicas que poseen centros quirales como isómeros simples. Se podrán proporcionar estrategias sintéticas para producir isómeros simples puros que ofrecen ventajas sobre las técnicas analíticas de separación de isómeros no solo en términos de costo y eficiencia sino también mayor cantidad de compuesto para elaborar el análisis farmacéutico. ----------

Se especificarán otros aspectos en la descripción que sigue, y en parte resultará evidente de la descripción o podrá aprenderse con la práctica del invento. ----------

Descripción detallada del Invento. ----------

El presente invento se relaciona a compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I: ----------



Fórmula I

en donde: ----------

* denota o representa un centro estereogénico o asimétrico de configuración definida seleccionado de (R, R), (S, S), (R, S) y (S,R); ----------

n es un entero de 1 a 5; ----------

R_1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alqueniloxi o alquiniloxi opcionalmente sustituido;

R_2 es heterociclilo, heteroarilo, NR_4R_5, $-NHC(=Y)R_4$, $-NHC(=Y)NR_5R_x$, $-NHC(=O)OR_4$, $-NHSO_2R_4$, $C(=Y)NR_4R_5$, $C(=O)OR_6$,

en donde: ----------

Y es oxígeno o azufre, OR_5, $-OC(=O)NR_4R_5$, O-acilo, $S(O)_mR_4$, $-SO_2N(R_4)_2$, ciano, amidino o guanidina; ----------

R_x es R_4 o $-SO_2N(R_4)_2$; ----------

R_6 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo o cicloalquilalquilo ----------

en donde: ----------

R_4 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo o cicloalquilalquilo; y ----------

---

m es un entero 0-2; R_5 es hidrógeno o R_4; ----------

R_3 es hidrógeno, flúor, alquilo, cicloalquilalquilo o aralquilo; ----------

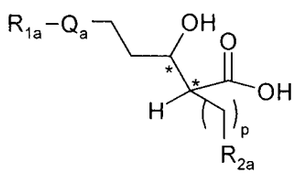
A es OH, OR_4, $-OC(=O)NR_4R_5$, O-acilo, NH_2, NR_4R_5, $-NHC(=Y)R_4$, $-NHC(=Y)NR_5R_x$, $-NHC(=O)OR_4$, $-NHSO_2R_4$; ----------

Q es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. ---------

Los compuestos de la fórmula I tienen propiedades especialmente ventajosas, que podrán incluir actividades biológicas, como por ejemplo modelado de neutrofilia de rata incus-LPS, inhibición selectiva de la actividad de la MMP-9 y MMP-12, e inhibición de estas actividades sin selectividad hacia la actividad de la MMP-1. Asimismo, estas propiedades ventajosas podrán incluir solubilidades que resaltan la preparación y la administración de formas de dosis, y biodisponibilidad mejorada, en comparación con compuestos conocidos, por ejemplo, aquellos de la WO 2005/026120. -----

En un procedimiento, el invento se relaciona con compuestos de la fórmula general Ia, ----------

RLL-895WO



(Ia)

en donde: ----------

* denota o representa un centro estereogénico o asimétrico de configuración definida seleccionado de (R, R), (S, S), (R, S) y (S,R); ----------

p es un entero de 1 a 3; ----------

R_{1a} es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; --------

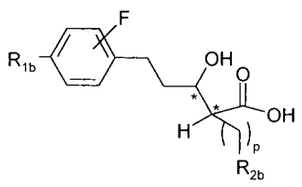
R_{2a} es un heterociclilo de 5-6 miembros que contienen N unido a través del átomo N, que se fusiona opcionalmente al arilo, heteroarilo o se fusiona en forma de espiral al cicloalquilo, que podrá también ser opcionalmente sustituido con uno o más del grupo oxo, alquilo, cicloalquilo, halo, alcoxi, trifluoroalquilo o arilo; ----------

Q_a es heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S. ---

Los compuestos de la fórmula Ia tienen propiedades especialmente ventajosas, que podrán incluir actividades biológicas, como ser el modelado de neutrofilia de rata incus-LPS, inhibición selectiva de la actividad de la MMP-9 y MMP-12 e inhibición de estas actividades sin selectividad hacia la actividad MMP-1. Asimismo, estas propiedades ventajosas podrán incluir solubilidades que resaltan la preparación y administración de formas de dosis, y biodisponibiliad

mejorada, en comparación con compuestos conocidos, por ejemplo, aquellos de la WO 2005/026120. -----

En otro procedimiento, el invento se relaciona con compuestos de la fórmula general Ib, ----------



(Ib)

en donde: ----------

* denota o representa un centro estereogénico o asimétrico de configuración definida seleccionada de (R, R), (S, S), (R, S) y (S,R); ----------

p es un entero de 1 a 3; ----------

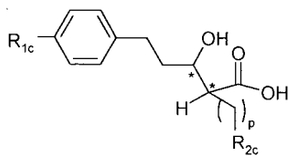
R_{1b} es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; en donde los sustituyentes opcionales podrán seleccionarse de uno o más entre alquilo, halo, alcoxi, trifluoroalquilo o arilo; ----------

R_{2b} es heterociclilo de 5-6 miembros que contiene N unido a través del átomo N, que se fusiona opcionalmente al arilo, heteroarilo o que se fusiona en forma de espiral al cicloalquilo, que también podrá ser opcionalmente sustituido con uno o más del grupo oxo, alquilo, cicloalquilo, halo, alcoxi, trifluoroalquilo o arilo. ----------

Los compuestos de la fórmula Ib poseen propiedades especialmente ventajosas, que podrán incluir actividades biológicas, como por ejemplo modelado de neutrofilia de rata incus-LPS, inhibición selectiva de la actividad de la MMP-9 y

MMP-12, e inhibición de estas actividades sin selectividad hacia la actividad MMP-1. Asimismo, estas propiedades ventajosas podrán incluir solubilidades que resaltan la preparación y administración de formas de dosis, y biodisponibilidad mejorada, en comparación con compuestos conocidos, por ejemplo, aquellos de la WO 2005/026120. -----

En otro procedimiento, el invento se relaciona con compuestos de la fórmula general Ic, ----------



(Ic)

en donde: ----------

* denota o representa un centro estereogénico o asimétrico de configuración definida seleccionado de (R, R), (S, S), (R, S) y (S,R); ----------

p es un entero de 1 a 3; ----------

R_{1c} es fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo o pirazolilo opcionalmente sustituido; en donde el sustituyente opcional podrá seleccionarse de uno o más entre alquilo, halo, alcoxi, trifluoroalquilo o arilo; ----------

R_{2c} es heterociclilo de 5-6 miembros que contienen N unido a través de un átomo N, que se fusiona opcionalmente al arilo, heteroarilo o que se fusiona en forma de espiral al cicloalquilo, que también podrá sustituise opcionalmente con uno o más del grupo oxo, alquilo, cicloalquilo, halo, alcoxi, trifluoroalquilo o arilo. ----------

En compuestos de la Fórmula Ic, R_{2c} representa heterociclilo de 5-6 miembros que contienen N unido a través del átomo N, que se fusiona opcionalmente al arilo, heteroarilo o se fusiona en forma de espiral al cicloalquilo, por ejemplo benzotriazinona, isoindolediona, pirimidinodiona, aza-spiro[4.5]decanodiona, benzo-oxazinodiona, imidazolidino-diona o ftalazinona. ----------

Los compuestos de la fórmula Ic tienen propiedades especialmente ventajosas, que podrán incluir actividades biológicas, como por ejemplo el modelado de neutrofilia de rata incus-LPS, inhibición selectiva de la actividad de la MMP-9 y MMP-12, e inhibición de estas actividades sin selectividad hacia la actividad de la MMP-1. Además, estas propiedades ventajosas podrán incluir solubilidades que resaltan la preparación y la administración de formas de dosis, y biodisponibilidad mejora, en comparación con los compuestos conocidos, por ejemplo, aquellos de la WO 2005/026120. ----------

También se proporcionan los diastereómeros, isómeros rotativos, óxidos N, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, prodrogas y metabolitos que tienen el mismo tipo de actividad, como asimismo composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, sus metabolitos, diastereómeros, isómeros conformacionales, óxidos N, polimorfos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con un conductor farmacéuticamente aceptable y excipientes opcionalmente incluidos. ----------

En un procedimiento, el invento abarca compuestos de la Fórmula (I), que podrán incluir, a modo de ejemplo, lo siguiente, por ejemplo ----------

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

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil- 1,3- dioxo -1,3- dihidro -2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4- (6-metoxipiridin-3-il) fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 2), ----------

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

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

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

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

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

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

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

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 10), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*- isoindol -2-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 11), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo -1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compues-to Nro. 12), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Compues-to Nro. 13), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 14), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 15), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro- 2*H*- isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 16), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*- isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi -5- (4'-metoxibifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 17), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*) -il) etil]-5- [4'- (trifluorometil) bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 18), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3- dihidro- 2*H*-isoindol-2-il) etil]-5- (4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 19), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-*tert*-butil-1,3-dioxo-1,3- dihidro- 2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 20), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 21), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 22), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 -(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi ácido penta-noico (Compuesto Nro. 23), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 24), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2- (4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 25), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 26), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3 - dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 27), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 28), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-(4-pirimidin-5-ilfenil)ácido pentanoico (Compues-to Nro. 29), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 30), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-(4-piridin-3-ilfenil) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 31), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]- 3-hi-droxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*) -il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 32), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 33), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin - 3 (4*H*)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] ácido penta-noico (Compuesto Nro. 34), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 35), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 36), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3- benzotriazin - 3 (4*H*)-il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 37), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-{2-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il]etil}-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 38), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 39), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico(Compuesto Nro. 40), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 41), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il]etil}-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fe-nil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 42), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 43), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1*H*-pirazol-4-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 44), ----------

(2*S*,3*R*)-5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 45), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 46), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3,3'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 47), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 48), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 49), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 50), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 51), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(1-isobutil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 52), ----------

(2*S*,3*R*)-5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzo-triazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 53), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 54), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 55), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 56), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 57), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5-(3-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 58), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[6-(4-clorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 59), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 60), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[4-(4-clorofenil)-2-tienil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 61), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-tienil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 62), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 63), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 - [4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-tienil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 64), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 65), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 66), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3- benzotriazin -3 (4*H*)-il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 67), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 68), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3- benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 69), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 - [2-fluoro-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 70), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-cloro-4-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1, 3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 71), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 - [6-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 72), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 - [4-fluoro-3-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 73), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1, 3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 74), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3',6-difluoro-4'-metoxibifenil-3-il)-2- [2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 75), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4*H*) -il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 76), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 77), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 78), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-cloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*- isoindol- 2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 79), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(4-fluoro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 80), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 81), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il) etil]-5-fenil ácido pentanoico (Compuesto Nro. 82), -------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-fenil ácido pentanoico (Compuesto Nro. 83), ----

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4(trifluorometil)fenil]ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 84), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4-*tert*-butilfenil)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H* -isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro.85), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)eti]-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 90), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 91), ----------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4H) -il) etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 92), ----------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4H) -il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 93), ----------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4H) -il) etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 94), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 95), ----------

(2S,3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 97), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 98), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 99), ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4'-isopropilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 100), ----------

(2S,3R)-5-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido penta-noico (Compuesto Nro. 101), ----------

(2S,3R)-5-(4'-butilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 102), ----------

(2S,3R)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 103), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 104), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 105), ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 106), ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 107), ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 108), ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 - [6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 109), ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 110), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 111), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 112), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 113), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3- benzotriazin- 3 (4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 114), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(7-metil- 4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 115), ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 116), ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 117), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 118), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 119), ----------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 121), ----------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 122), ----------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 123), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 124), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 125), ----------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 126), ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 127), ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2- [2- (8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 128), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(8-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 129), ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 130), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 131), ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 132), ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 133), ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 134), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 135), ----------

(2S,3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 136), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 137), ----------

(2S,3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4H) -il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 138), ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 139), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 140), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 141), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 142), ----------

(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 143), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 144), ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 145), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 146), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 147), ----------

(2S,3R)-5-[4-(6-cloropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 148), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 149), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 150), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 151), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(6-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 152), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 153), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 154), ----------

(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 -hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 155), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 156), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 157), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(7-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 158), ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 159), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 160), ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 161),----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 162), ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 163), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidro-xi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 164), ----------

(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] áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 165), ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 166), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 167), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 168), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 169), ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 170), ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 171), ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 172), ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 173), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 174), ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 175), ----------

(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] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 176), ----------

(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] áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 177), ----------

(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] ácido penta-noico (Compuesto Nro. 178), ----------

(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] ácido penta-noico (Compuesto Nro. 179), ----------

(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] ácido pen-tanoico (Compuesto Nro. 180), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) e-til]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pen-tanoico (Compuesto Nro. 181), ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 182), ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 183), ----------

(2S,3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H) -il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 184), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2- [2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 185), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3- hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 186), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 187), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4*H*) -il) etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-hidro-xi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 188), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*) -il) etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-hidro-xi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 189), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 190), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4*H*)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 191), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 192), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 193), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*)-il)etil]-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 194), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 195), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3- hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1*H*)-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 196), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3- hidroxi-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 197), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-{2-[4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*) -il] etil} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 198), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1*H*)-il)etil] ácido pentanoio (Compuesto Nro. 199), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 200), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)etil]-3- hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 201), ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(2,4-dioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-3(4*H*)-il)etil]- 3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 202), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 203), ----------

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

(2R,3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 - (3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 205), ----------

(2*R*,3*S*)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-5 - (4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 206), ----------

(2*R*,3*S*)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo- 1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 207), ----------

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

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-2-[2- (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 209), ----------

(2*S*,3*R*)-5-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 210), ----------

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

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

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

(2*S*,3*R*)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2- [(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 214), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) metil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 215), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2- [(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 216), ----------

((2*S*,3*R*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2- [(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 217), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 218), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 219), ----------

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

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

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

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

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

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

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

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)- 2- {2- [4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il]etil} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 227),----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il)etil] -3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 228), ----------

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

(2*S*,3*R*)-2-[2-(8-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4*H*) -il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 230), ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(2,4-dioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 231), y ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-(2-{[(2-hidroxifenil) carbonil]amino}etil) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 232). ----------

En otro procedimiento, el presente invento se relaciona con un auxiliar quiral (4S)-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona que sería un elemento versátil para la síntesis asimétrica. Los auxiliares quirales se utilizan en una amplia variedad de transformaciones sintéticas que incluyen, a modo de ejemplo, condensación aldol asimétrica, alquilación estereoselectiva, reacción de Diels-Alder estereoselectiva, reacciones de Michael estereoselectivas, diferenciación estereoselectiva de grupos enantiotópicos en moléculas que contienen centros proquirales. El auxiliar quiral se utiliza en cantidades estoicométricas para inducir la formación estereoselectiva de centros estereogénicos. ----------

En otro procedimiento, el presente invento se relaciona con una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I en combinación con uno o más agentes terapéuticos utilizados para tratar diversas enfermedades inflamatorias y alérgicas. Ejemplos de los mencionados agentes terapéuticos incluyen, a modo de ejemplo: ----------

1) Agentes anti-inflamatorios, experimentales o comerciales (i) como por ejemplo agentes anti-inflamatorios no esteroidales piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos, fenamatos, pirazolonas, salicilatos, inhibidores de la

Quinasa/Catepsina MAP PDE-4/p38, antagonistas CCR-3, inhibidores iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2, inhibidores de adhesión celular (especialmente ICAM), agonistas de adenosina 2a (ii) Inhibidores de leucotrienos LTC4/LTD4/LTE4/LTB4-, inhibidores de 5-lipoxigenasas y antagonistas receptores PAF-, (iii) Inhibidores Cox-2 (iv) otros inhibidores de la MMP, (v) inhibidores de interleuquina-I (vi) corticosteroides tales como alclometasona, amcinonida, amelometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, cloticasona, ciclometasona, deflazacort, deprodona, dexbudesonida, diflorasona, difluprednato, fluticasona, flunisolida, halometasona, halopredona, hidrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126, dexametasona y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos de los mismos. Los corticosteroides preferidos incluyen, por ejemplo, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, y dexametasona; -

2) Agonistas-Beta, experimentales o comerciales (i) los agonistas β2 adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más de entre albuterol, salbutamol, biltolterol, pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol, terbutalina, bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol, carmoterol, arformoterol, formoterol, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos o se podrán

seleccionar más agonistas-β2 de aquellos de la técnica o que se descubran posteriormente. (ii) Los agonistas-β2 podrán incluir uno o más compuestos descriptos en, por ejemplo, las Patentes Norteamericanas Nos. 3,705,233; 3,644,353; 3,642,896; 3,700,681; 4,579,985; 3,994,974; 3,937,838; 4,419,364; 5,126,375; 5,243,076; 4,992,474; y 4,011,258; ---------

3) Agentes antihipertensivos, (i) inhibidores ACE, por ej., enalapril, lisinopril, valsartan, telmisartan y quinapril, (ii) antagonistas y agonistas receptores de angiotensina II, por ej., losartan, candesartan, irbesartan, valsartan y eprosartan, (iii) β-bloqueantes, y (iv) bloqueadores del canal de calcio; -

4) Agentes inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina, azatioprina y metotrexato, corticosteroides anti-inflamatorios; y ----------

5) Agentes anti-infecciosos (por ej. antibióticos, antivirales). ----------

DEFINICIONES. ----------

Las siguientes definiciones se aplican a los términos en la forma que se utilizan en la presente. ----------

El término "alquilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada monoradical que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos alquilo podrán interrumpirse opcionalmente por átomo(s) o grupo(s) seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, un grupo fenileno, sulfinilo, grupo sulfonilo o $-NR_{\alpha}-$, en donde R_{α} podrá ser hidrógeno, alquilo,

cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, acilo, aralquilo, $-C(=O)OR_\lambda$, SO_mR_ψ o $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$. Este término podrá ejemplificarse mediante grupos como ser 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 podrán sustituirse asimismo con uno o más sustituyentes seleccionados de alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxicarbonilamino, acido, ciano, halógeno, hidroxi, queto, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclil)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 donde R_λ y R_π se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carboxi}, nitro o $-SO_mR_\psi$ (en donde m es un entero de 0-2 y R_ψ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo). Salvo que se restrinja por definición, los sustituyentes alquilo podrán sustituirse por 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, $-NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-OC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, ciano, $-SO_mR_\psi$; o también podrá

interrumpirse un grupo alquilo por 1-5 átomos de grupos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o $-NR_\alpha-$ (en donde R_α, R_λ, R_π, m y R_ψ son lo definido anteriormente). Salvo que se restrinja de otro modo por la definición, todos los sustituyentes podrán sustituirse asimismo por 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, $-NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, ciano, y $-SO_mR_\psi$ (en donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo definido anteriormente); o un grupo alquilo como se define precedentemente tiene ambos sustituyentes en la forma definida con anterioridad y también se interrumpe por 1-5 átomos o grupos como se define precedentemente. ----------

El término "alquenilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a un grupo monoradical hidrocarburo no saturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono con geometría cis, trans o geminal. Los grupos alquenilo podrán ser opcionalmente interrumpidos por átomo(s) o grupo(s) independientemente seleccionado de oxígeno, azufre, fenileno, sulfinilo, sulfonilo y $-NR_\alpha-$ (en donde R_α es lo mismo que lo definido anteriormente). En el caso que el alquenilo se anexe a un heteroátomo, la doble unión no podrá ser alfa al heteroátomo. Los grupos alquenilo podrán sustituirse asimismo con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, $-NHC(=O)R_\lambda$, $-NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, oxo, queto, carboxialquilo, tiocarbonilo, carboxi, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi, heterociclilo, heteroarilo, alquil heterociclilo, alquil

heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, alcoxiamino, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro o SO_mR_ψ (en donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo definido con anterioridad). Salvo que se restrinja de otro modo en la definición, los sustituyentes alquenilo podrán sustituirse opcionalmente también por 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxi, 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 donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo definido 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 ejemplifican este término. ----------

El término "alquinilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a un monoradical de un hidrocarburo no saturado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono. Los grupos alquinilo podrán opcionalmente interrumpirse mediante átomo(s) o grupo(s) independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, fenileno, sulfinilo, sulfonilo y $-NR_\alpha-$ (en donde R_α es lo mismo que lo definido anteriormente). En el caso que los grupos alquinilo se anexen a un heteroátomo, la unión triple no podrá ser alfa al heteroátomo. Los grupos alquinilo podrán sustituirse asimismo con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, queto, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, $-NHC(=O)R_\lambda$, $-NR_\lambda R_\pi$, -

$NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$ or $-SO_mR_\psi$ (en donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo mismo que lo definido con anterioridad). Salvo que se restrinja de otro modo por la definición, los sustituyentes alquinilo podrán opcionalmente sustituirse también mediante 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, $-NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, ciano o $-SO_mR_\psi$ (en donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo mismo que lo definido con anterioridad). ----------

---

El término "cicloalquilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a grupos alquilo cíclicos de desde 3 a 20 átomos de carbono que tienen un anillo cíclico simple o anillos condensados múltiples, que podrán contener opcionalmente una o más uniones olefínicas, salvo que se restrinja de otro modo en la definición. Esos grupos cicloalquilo podrán incluir, por ejemplo, estructuras de anillo simples, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, y similares o estructuras de anillo múltiples, incluyendo adamantanilo, y grupos biciclo [2.2.1] heptano o alquilo cíclicos a los cuales se fusiona un grupo arilo, por ejemplo, indano, y similares. Se podrán incluir también las estructuras de anillos en espiral y fusionadas. Los grupos cilcloalquilo podrán sustituirse asimismo con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, aralquilo, ariloxi,

aminosulfonilo, aminocarbonilamino, $-NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-NHC(=O)R_{\lambda}$, $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, nitro, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o SO_mR_{ψ} (en donde R_{λ}, R_{π}, m y R_{ψ} son lo mismo que lo definido con anterioridad). Salvo que se restrinja de otro modo por la definición, los sustituyentes cicloalquilo podrán opcionalmente sustituirse asimismo por 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, $-NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, $-OC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$, ciano o $-SO_mR_{\psi}$ (en donde R_{λ}, R_{π}, m y R_{ψ} son lo mismo que lo definido con anterioridad). "Cicloalquilalquilo" se refiere al grupo alquil-cicloalquilo unido a través de una porción alquilo, en donde el alquilo y el cicloalquilo son lo mismo que lo definido con anterioridad. ----------

El término "aralquilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere al alquilo-arilo unido a través de una porción alquilo (en donde el alquilo es lo definido precedentemente) y la porción alquilo contiene 1-6 átomos de carbono y arilo es lo que se define más abajo. Ejemplos de grupos aralquilo incluyen bencilo, etilfenilo, propilfenilo, naftilmetilo y similares. ----------

El término "arilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a un sistema aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono, en donde el sistema de anillo podrá ser mono-, bi- o tricíclico y son grupos aromáticos carbocíclicos. Por ejemplo, los grupos arilo incluyen, a modo de ejemplo, anillo fenilo, bifenilo, antrilo o naftilo y similares, sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

halógneo (por *ej.*, F, Cl, Br, I), hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, acilo, ariloxi, CF_3, ciano, nitro, $COOR_\psi$, $NHC(=O)R_\lambda$, $-NR_\lambda R_\pi$, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-SO_mR_\psi$, carboxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o amino carbonil amino, mercapto, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, tioalquilo, $-CONHR_\pi$, $-OCOR_\pi$, $-COR_\pi$, $-NHSO_2R_\pi$ o $-SO_2NHR_\pi$ (en donde R_λ, R_π, m y R_ψ son lo mismo que lo definido con anterioridad). Los grupos arilo opcionalmente podrán fusionarse con un grupo cicloalquilo, en donde el grupo cicloalquilo podrá contener opcionalmente heteroátomos seleccionados de O, N o S. Los grupos tales como fenilo, naftilo, antrilo, bifenilo, y similares ejemplifican este término. ----------

El término *"ariloxi"* denota el grupo O-arilo en donde el arilo es lo mismo que lo definido precedentemente. ---------

El término "heteroarilo," salvo que se especifique lo contrario, se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene 5 ó 6 átomos en anillo o un grupo aromático bicíclico o tricíclico que tiene de 8 a 10 átomos en anillo, con uno o más heteroátomo(s) seleccionados independientemente de N, O o S opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados de halógeno (por *ej.*, F, Cl, Br, I), hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, acilo, carboxi, arilo, alcoxi, aralquilo, ciano, nitro, heterociclilo, heteroarilo, $-NR_\lambda R_\pi$, CH=NOH, $-(CH_2)_wC(=O)R_\eta$ {en donde w es un entero de 0-4 y R_η es hidrógeno, hidroxi, OR_λ, $NR_\lambda R_\pi$, $-NHOR_\omega$ o -NHOH}, $-C(=O)NR_\lambda R_\pi$ $-NHC(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-SO_mR_\psi$, $-O-C(=O)NR_\lambda R_\pi$, $-O-C(=O)R_\lambda$, o $-O-C(=O)OR_\lambda$ (en donde m, R_ψ, R_λ y R_π son lo definido

anteriormente y R_ω es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo). Salvo que se restrinja de otro modo por la defínción, los sustituyentes se anexan a un átomo en 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, piracinilo, tienilo, isoxazolilo, triacinilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, benztiacinilo, benztiacinonilo, benzoxacinilo, benzoxacinonilo, quinazonilo, carbazolilo, fenotiacinilo, fenoxacinilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, y similares. -

El término "heterociclilo," salvo que se especifique de otro modo, se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico no aromático que tiene 5 a 10 átomos en donde 1 a 4 átomos de carbono de un anillo se reemplazan por heteroátomos seleccionados de O, S o N, y opcionalmente resultan benzofusionados o heretoarilo fusionados teniendo 5-6 miembros en el anillo y/o se sustituyen opcionalmente, en donde los sustituyentes se seleccionan de halógeno (por *ej.*, F, Cl, Br, I), hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, acilo, arilo opcionalmente sustituido, alcoxi, alcarilo, ciano, nitro, oxo, carboxi, heterociclilo opcionalmetne sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-C(=O)RΛ, -O-C(=O)ORΛ, -C(=O)NRΛRπ, SOmRψ, -O-C(=O)NRΛRπ, -NHC(=O)NRΛRπ, -NRΛRπ, mercapto, haloalquilo, tioalquilo, -COORψ, -COONHRΛ, -CORΛ, -NHSO2RΛ o SO2NHRΛ (en donde m, Rψ, RΛ y Rπ son lo definido con

anterioridad) o guanidina. El heterociclilo podrá incluir opcionalmente anillos que tienen uno o más uniones dobles. Esos sistemas de anillo podrán ser mono-, bi- o tricíclicos. El grupo carbonilo o sulfonilo podrá reemplazar átomo(s) de carbono del heterociclilo. Salvo que se restrinja de otro modo en la definición, los sustituyentes se anexan al átomo en el anillo, *es decir*, carbono o heteroátomo en el anillo. Asimismo, salvo que se restrinja de otro modo en la definición, el anillo heterociclilo podrá contener opcionalmente una o más unión(es) olefínica(s). Ejemplos de grupos heterociclilos incluyen benzotriazinona, isoindolediona, pirimidinadiona, aza-spiro[4.5]decanediona, benzo-oxacinediona, imidazolidinadiona, ftalacinona, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, benzoxacinilo, benztiacinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, carbaxolilo, indolilo, fenoxacinilo, fenotiacinilo, dihidropiridinilo, dihidroisoxazolilo, dihidrobenzofurilo, azabiciclohexilo, tiazolidinilo, dihidroindolilo, piridinilo, isoindol 1,3-diona, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperacinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, isoquinolinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina o piperacinilo y similares. ----------

El término *"cicloalquilalquilo"* se refiere a un grupo cicloalquilo unido a través de la porción alquilo, en donde el alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo son lo mismo que lo definido con anterioridad. ----------

El término *"Heteroarilalquilo"* se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de la porción alquilo, en donde el

alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y heteroarilo son lo mismo que lo definido con anterioridad. ----------

El término *"Heterociclilalquilo"* se refiere al grupo heterociclilo unido a través de la porción alquilo, en donde el alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y heterociclilo son lo mismo que lo definido con anterioridad. ----------

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

El término *"acilo"* se refiere a $-C(=O)R_4$ en donde R_4 es lo mismo que lo definido con anterioridad. ----------

El término *"tioacilo"* se refiere a $-C(=S)R_4$ en donde R_4 es lo mismo que lo definido con anterioridad; ----------

El término *"halógeno"* se refiere a fluor, cloro, bromo o yodo; ----------

El término "grupo saliente" se refiere a grupos que exhiben o potencialmente exhiben las propiedades de ser inestables en las condiciones sintéticas y también, de ser rápidamente separados de productos sintéticos conforme a las condiciones definidas. Ejemplos de grupos salientes incluyen, a modo de ejemplo, halógeno (por *ej.*, F, Cl, Br, I), triflatos, tosilato, mesilatos, alcoxi, tioalcoxi, o radicales hidroxi y similares. ----------

El término "grupos protectores" se refiere a porciones que evitan la reacción química en una ubicación de una molécula que se pretende dejar desafectada durante la modificación química de esa molécula. Salvo que se especifique lo contrario, los grupos protectores podrán utilizarse sobre grupos, como ser hidroxi, amino o carboxi. Ejemplos de grupos protectores se encuentran en *T.W. Greene y P.G.M. Wuts,*

"Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., que se incorpora a la presente por referencia. Las especies de los grupos protectores carboxílicos, grupos protectores amino o grupos protectores hidroxi empleados no son críticos, en la medida que las porciones/la porción derivada sea/sean estables en condiciones de reacciones posteriores y puedan ser removidos sin desorganizar el resto de la molécula. ----------

Los compuestos descriptos en la presente podrán contener uno o más átomos de carbono asimétricos y de este modo pasar como diastereómeros. Estos compuestos también podrán existir como confórmeros/rotámeros. Todas esas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen en la presente. Cada carbono estereogénico podrá ser de la configuración *R* o *S*. Aunque los compuestos específicos ejemplificados en esta solicitud podrán ilustrarse en una configuración estereoquímica particular, se preveen los compuestos que tienen ya sea la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o las mezclas de los mismos. ----------

El término *"sales farmacéuticamente aceptables"* que forman parte de este invento incluyen las sales de la porción de ácido carboxílico, que podrán prepararse reaccionando el compuesto con la base apropiada para proporcionar las sales de adición base correspondientes. Ejemplos de esas bases son hidróxido de metal álcali incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos metálicos de tierra alcalina como ser hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio. Asimismo las sales de bases orgánicas como ser lisina, arginina, guanidina, etanolamina, colina y similares;

bases inorgánicas por ej., amoníaco o sales de amoníaco sustituidas también se encuentran incluidos. En donde resultare apropiado, los compuestos del presente invento también podrán formar las sales de adición ácidas tratando esos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ej., hidrohaluros como ser clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como ser sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquilo y mono-arilsulfonatos como ser etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como ser acetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, etc. ------

Las formas de sales difieren del compuesto descripto en la presente en diversas propiedades físicas como ser solubilidad, pero las sales de otro modo resultan equivalentes para el objeto de este invento. ----------

El término "solvatos *farmacéuticamente aceptables*" se refiere a solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo solvatos con etanol y similares. Los mencionados solvatos también están comprendidos dentro del alcance de la revelación. Asimismo, algunas formas cristalinas para los compuestos descriptos en la presente podrán existir como *polimorfos* y como tales se apunta a incluirlos en el alcance de la revelación. --------

El término "polimorfos" incluye todas las formas cristalinas como asimismo las formas amorfas para los compuestos descriptos en la presente y como tal se incluyen en el presente invento. ----------

La frase "conductores farmacéuticamente aceptables" apunta a incluir material no tóxico, sólido inerte, semi-sólido o líquido de relleno, diluyente, de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo. ----------

El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por la agencia regulatoria del gobiero federal o de un estado, o enumerado en la Farmacopea de los EE.UU. u otras farmacopeas comúnmnente reconocidas para uso en animales, y más especialmente en seres humanos. ----------

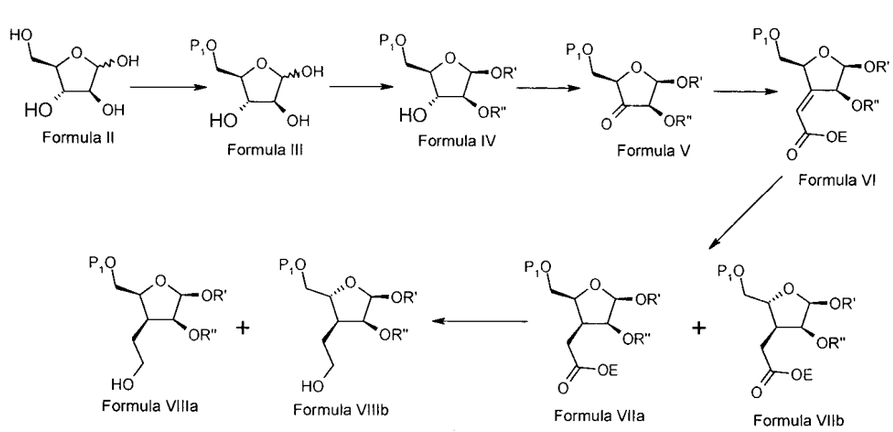
Ejemplos de estados inflamatorios y desórdenes de autoinmunidad en los cuales los compuestos del invento tienen potencialmente efectos beneficiosos en métodos de tratamiento podrán incluir, a modo de ejemplo, enfermedades del tracto respiratorio como por ejemplo asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alergenos), fibrosis cística, bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de perturbación respiratoria en adultos (ARDS), inflamación pulmonar crónica, rinitis y desórdenes inflamatorios del tracto respiratorio superior (URID), lesión pulmonar inducida por ventilación, silicosis, sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, displasia broncopulmonar, artritis, por *ej.*, artritis reumatoidea, osteoartritis, atritis infecciosa, artritis soriásica, artritis traumática, artritis rubéola, síndrome de Reiter, artritis gotosa y falta de articulación protésica, gota, sinovitis aguda, espondilitis y estados inflamatorios no articulares, por *ej.*, síndrome de disco intervertebral con hernia /quebrado / con prolapso, bursitis, tendinitis, tenosinovitis, síndrome fibromiálgico y demás estados

inflamatorios asociados con luxación de ligamentos y tono musculoeaquelético regional, desórdenes inflamatorios del tracto gastrointestinal, por *ej.*, colitis ulcerativa, diverticulitis, enfermedad de Crohn, enfermedades intestinales inflamatorias, síndrome intestinal irritable y gastritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, exocrinopatía de autoinmunidad, encefalomietilis autoinmune, diabetes, tumor de angiogénesis y metástasis, cáncer incluyendo carcinoma de mamas, colon, recto, pulmón, riñón, ovario, estómago, útero, páncreas, hígado, oral, laríngeo y de próstata, melanoma, leucemia aguda y crónica, enfermedad periodontal, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, degeneración muscular, hernia inguinal, degeneración retinal, retinopatía diabética, degeneración macular, hernia inguinal, degeneración retinal, retinopatía diabética, degeneración macular, inflamación ocular, enfermedades de reabsorción ósea, osteoporosis, osteopetrosis, reacción injerto contra huésped, rechazos de transplantes, sepsis, endotoxemia, síndrome de shock tóxico, tuberculosis, neumonía organizativa intersticial y criptogénica común, meningitis bacteriana, caquexia sistémica, caquexia secundaria a infección o maliciosa, caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirido (AIDS), malaria, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, fibrosis renal, fibrosis de hígado, pancreatitis, hepatitis, endometriosis, dolor, por *ej.*, asociadas con la inflamación y/o trauma, las enfermedades inflamatorias de la piel, por ej, dermatitis, dermatosis, úlceras dérmicas, psoriasis, eczema, vasculitis

sistémica, demencia vascular, trombosis, ateroesclerosis, restenosis, lesión de reperfusión, placa de calcificación, miocarditis, aneurisma, ataque apopléjico, hipertensión pulmonar, remodelación del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca. Aquellos imbuidos en la técnica apreciarán que la referencia del presente al tratamiento se extiende a la profilaxis como asimismo al tratamiento de estados establecidos. ----------

Los compuestos revelados en la presente podrán prepararse, por ejemplo, mediante técnicas bien conocidas en la síntesis orgánica y familiares para aquellos comúnmente imbuidos en la técnica de este invento. Además, los procesos descriptos en la presente podrán permitir la síntesis de los compuestos del presente invento. No obstante, estos no serán los únicos medios por medio de los cuales podrán sintetizarse los compuestos descritps en el invento. Asimismo, las diversas etapas sintéticas descriptas en la presente podrán realizarse en secuencias alternadas con el fin de proporcionar los compuestos deseados. ----------

Scheme-I



Los compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb podrán prepararse siguiendo, por ejemplo, las rutas sintéticas que se describen en el Esquema I. De este modo, un compuesto de la Fórmula II podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula III (en donde P_1 es un grupo protector sililo, por ejemplo, *tert*-butildimetilsilano, *tert*-butildifenilsilano o triisopropilsilano), que luego podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula IV (en donde P_1 se define como en la forma precedente, R' y R" juntos forman un grupo protector acetal, por ejemplo, isopropilideno o ciclohexilideno acetal). El compuesto de la Fórmula IV podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula V. El compuesto de la Fórmula V luego podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula VI (en donde E es un grupo alquilo tal como metilo, etilo y similares), que luego podrán hidrogenarse para formar compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. Los compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb podrán reducirse para formar compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb. ----------

Se podrá realizar la sililación de un compuesto de la Fórmula II para formar un compuesto de la Fórmula III con reactivos sibilantes como ser, por ejemplo, tert-butildimetilclorosilano, trifenilclorosilano, t-butil-difenilclorosilano ante la presencia de una base, por ejemplo, imidazol o trietilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, dimetil formamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. ----------

---

Se podrá realizar la acetonación de un compuesto de la Fórmula III para formar un compuesto de la Fórmula IV con acetona en exceso como un solvente, ante la presencia de un catalizador

ácido suave, por ejemplo, anhidrido de cobre (II) sulfato y ácido canforsulfónico, anhídrido de cloruro de zinc y una pequeña cantidad de ácido fosfórico, o cloruro férrico anhidro. Se podrá utilizar alternativamente trans-acetonación con dimetoxipropano ante la presencia de catalizadores ácidos como ser ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico o montmorillonita-K. ----------

El compuesto de la Fórmula IV podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula V, por ejemplo, utilizando oxidación *Swern* (Dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo) u oxidación de *Corey-Kim* (N-clorosuccinimida y Dimetilsulfuro) ante la presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina ante un solvente, por ejemplo, diclorometano o tolueno. Alternativamente, el compuesto de la Fórmula IV podrá oxidizarse en un compuesto de la Fórmula V en, por ejemplo, diclorometano o cloroformo con un agente oxidizante, como ser el reactivo de *Dess-Martin*, clorocromato de piridinio (PCC) o dicromato de piridinio (PDC). La oxidación del compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V también podrá realizarse catalíticamente utilizando, por ejemplo, 2,2,6,6,-tetrametilpiperidina N-oxilo (TEMPO) y los derivados 4-sustituidos del mismo, 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 como catalizador, ante la 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, hipodromito de sodio o hipodromito de potasio en un solvente, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, acetado de etilo, acetato de butilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno, acetona, éter dietilo, éter metilo tert-butilo, pentano, hexano o mezclas de los mencionados solventes. ----------

El compuesto de la Fórmula V podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula VI, por ejemplo, a través de la reacción *Horner-Wadsworth-Emmons*, así un compuesto de la Fórmula V podrá reaccionar con fosfonato carbaniones (producidos *in situ* mediante tratamiento de trimetilfosfonoacetato o trietilfosfonoacetato con una base, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, tert-butóxido de potasio, tert-butóxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietano para dar un compuesto de la Fórmula VI. Alternativamente, la reacción de *Wittig* podrá ser realizada utilizando el reactivo preformado de *Wittig* tal como (carboetoximetileno)-trifenilfosforano. ----------

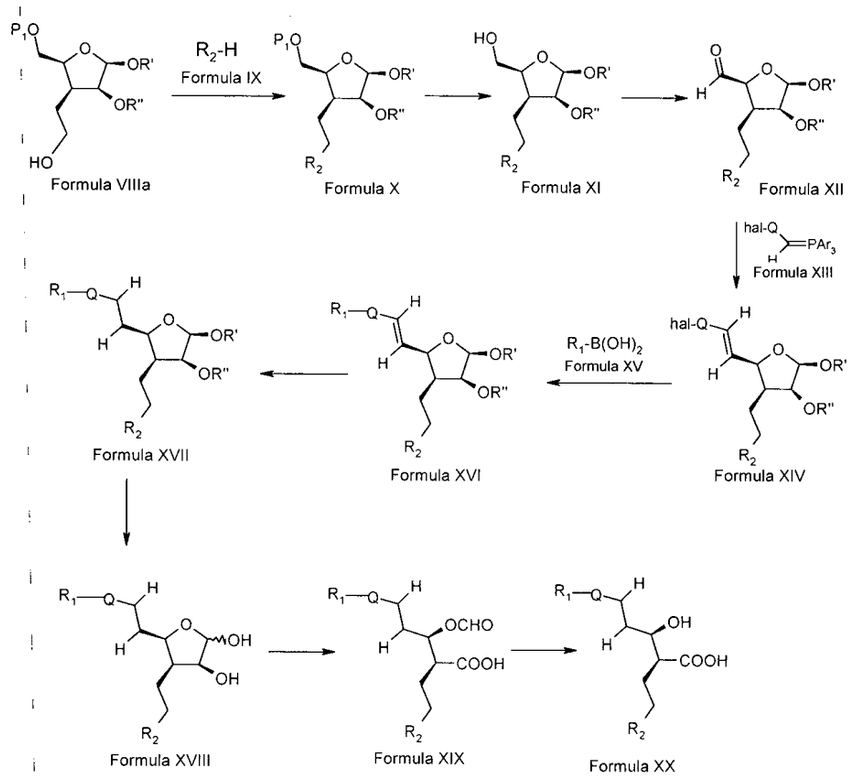
Podrá llevarse a cabo la hidrogenación de un compuesto de la Fórmula VI para formar compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb con paladio sobre carbono ante la presencia de hidrógeno, en un solvente adecuado, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezcla(s) de los mismos. ----------

Los compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb podrán reducirse para dar compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb ante la presencia de un agente reductor, por ejemplo, hidruro de

aluminio litio, borohidruro trietilo de litio o borohidruro de sodio, ante la presencia de un aditivo, por ejemplo, cloruro de litio o cloruro de aluminio, en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dietiléter o diglime. ----------

---

Scheme-II



Los compuestos de la Fórmula XX podrán prepararse, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas ilustradas en el Esquema II. De este modo, un compuesto de la Fórmula VIIIa (en donde P_1, R' y R'' son lo mismo que lo definido con anterioridad), podrán reaccionar con un compuesto de la Fórmula IX (en donde R_2 es un heterociclilo que contiene N- o un heteroarilo) para dar un compuesto de la Fórmula X. El compuesto de la Fórmula X podrá sufrir desprotección para

formar un compuesto de la Fórmula XI que ante la oxidación podrá dar un compuesto de la Fórmula XII. El compuesto de la Fórmula XII al reaccionar con un compuesto de la Fórmula XIII (en donde Q es lo mismo que lo definido con anterioridad, hal es Cl, Br o I y Ar es fenilo) podrá formar un compuesto de la Fórmula XIV. El compuesto de la Fórmula XIV luego podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula XV (en donde R_1 es lo mismo que lo definido anteriormente) para formar un compuesto de la Fórmula XVI que podrá luego hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XVII. El compuesto de la Fórmula XVII podrá sufrir desprotección para formr un compuesto de la Fórmula XVIII que después podrá dividirse oxidativamente para formar un compuesto de la Fórmula XIX. El compuesto de la Fórmula XIX podrá desformilarse para formar un compuesto de la Fórmula XX. ---

La reacción del compuesto de la Fórmula VIIIa con un compuesto de la Fórmula IX para dar un compuesto de la Fórmula X podrá llevarse a cabo utilizando trifenilfosfina o tributilfosfina y azodicarboxilato dietilo, azodicarboxilato diisoproil o 1,1'-azodicarbonildipiperidina en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o tolueno. -------

---

El compuesto de la Fórmula X podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XI con agentes desprotectores, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamoníaco o fluoruro de potasio en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, éter dietilo o dioxano, opcionalmente ante la presencia de éteres corona como ser, por ejemplo, 18-corona-6. La oxidación de un compuesto de la Fórmula XI para

dar un compuesto de la Fórmula XII podrá realizarse similarmente como la conversión de un compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V. -

El compuesto de la Fórmula XII podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula XIV reaccionando con un compuesto de la Fórmula XIII (reactivo de *Wittig, es decir,* un ilido, preparado mediante reacción de una sal de fosfonio, a su vez preparada de trifenilfofina y haluro alquilo, en un solvente por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilo sulfóxido o éter dietilo, con una base fuerte, por ejemplo, n-butillito, hidruro de sodio o potasio tert-butóxido). ----------

La reacción de un compuesto de la Fórmula XIV con un compuesto de la Fórmula XV podrá llevarse a cabo ante la presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0), tetraquis (triciclohexilfosfna) paladio (0), tetraquis (tri-tert-butilfosfina) paladio (0) o acetato de paladio y trifenilfosfina ante la presencia de una base por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un solvente orgánico, por ejemplo, tolueno, dimetilo sulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o éter dietilo.

La hidrogenación de un compuesto de la Fórmula XVI para formar un compuesto de la Fórmula XVII podrá realizarse similarmente como conversión de un compuesto de la Fórmula VI a compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. ----------

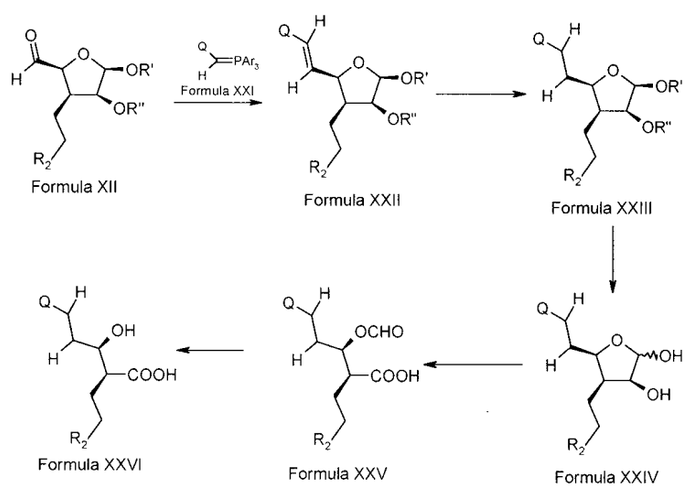
El compuesto de la Fórmula XVII podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XVIII con ácido perclórico, ácido acético o ácido clorhídrico en solvente(s), por ejemplo,

acetonitrilo, agua, tetrahidrofurano o mezcla(s) de los mismos. ----------

La conversión de un compuesto de la Fórmula XVIII para formar un compuesto de la Fórmula XIX podrá realizarse mediante división diol ante la presencia de, por ejemplo, metaperiodato de sodio, tetraacetato de plomo, clorocromato de piridinio o dióxido de manganeso, en co-solventes, por ejemplo, tert-butanol-agua, metanol-tetrahidrofurano o tert-butanol-tetrahidrofurano, seguido de oxidación con, por ejemplo, permangnato de potasio o con una mezcla de fosfato dihidrogenado de sodio, clorito de sodio y peróxido de hidrógeno. ----------

El compuesto de la Fórmula XIX podrá desformilarse para formar un compuesto de la Fórmula XX ante la presencia de una base por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio o trietilamina en un solvente, por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano o mezcla(s) de los mismos. ----------

Scheme-III



Los compuestos de la Fórmula XXVI podrán prepararse mediante las siguientes rutas sintéticas, por ejemplo, como se ilustra en el Esquema III. De este modo, un compuesto de la Fórmula XII podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula XXI (en donde Q es lo mismo que lo definido anteriormente y Ar es fenilo) para formar un compuesto de la Fórmula XXII (en donde R_2 es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N-), que asimismo podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XXIII. El compuesto de la Fórmula XXIII podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XXIV, que luego podrá dividirse oxidativamente para dar un compuesto de la Fórmula XXV. El compuesto de la Fórmula XXV podrá luego desformilarse para formar un compuesto de la Fórmula XXVI. ----------

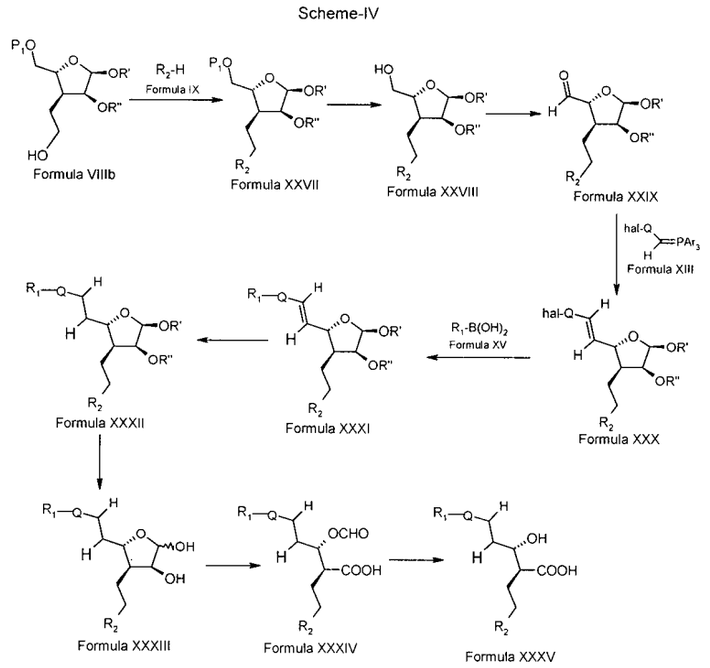
La reacción de un compuesto de la Fórmula XII con un compuesto de la Fórmula XXI para formar un compuesto de la Fórmula XXII podrá realizarse similarmente como conversión de un compuesto de la Fórmula XII en un compuesto de la Fórmula XIV. La hidrogenación de un compuesto de la Fórmula XXII para dar un compuesto de la Fórmula XXIII podrá realizarse en condiciones similares como las de la conversión del compuesto de la Fórmula VI en compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb.----------

La desprotección de un compuesto de la Fórmula XXIII para dar un compuesto de la Fórmula XXIV podrá realizarse similarmente como conversión de un compuesto de la Fórmula XVII en un compuesto de la Fórmula XVIII. La división oxidativa de un compuesto de la Fórmula XXIV para formar un compuesto de la Fórmula XXV podrá realizarse en condiciones similares a las de

conversión de un compuesto de la Fórmula XVIII en un compuesto de la Fórmula XIX. ----------

La desformilación de un compuesto de la Fórmula XXV para formar un compuesto de la Fórmula XXVI podrá realizarse similarmente a la conversión de un compuesto de la Fórmula XIX para dar un compuesto de la Fórmula XX. ----------

Scheme-IV



Los compuestos de la Fórmula XXXV podrán prepararse, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas ilustradas en el Esquema IV. De este modo, un compuesto de la Fórmula VIIIb (en donde P_1, R' y R'' son lo mismo que lo definido con anterioridad), podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula IX (en donde R_2 es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N- para dar un compuesto de la Fórmula XXVII. El compuesto de la Fórmula XXVII podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XXVIII, que ante la oxidación dará un compuesto de la Fórmula XXIX. El compuesto de la Fórmula XXIX ante la

reacción con un compuesto de la Fórmula XIII podrá formar un compuesto de la Fórmula XXX que luego podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula XV (en donde R_1 es lo mismo que lo definido con anterioridad) para formar un compuesto de la Fórmula XXXI. El compuesto de la Fórmula XXXI podrá luego hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XXXII que después podrá sufrir desprotección para formar un compuesto de la Fórmula XXXIII. El compuesto de la Fórmula XXXIII podrá dividirse oxidativamente para formar un compuesto de la Fórmula XXXIV. El compuesto de la Fórmula XXXIV luego podrá desformilarse para formar un compuesto de la Fórmula XXXV. ----------

La reacción de un compuesto de la Fórmula VIIIb con un compuesto de la Fórmula IX para dar un compuesto de la Fórmula XXVII podrá realizarse similarmente como en la conversión de un compuesto de la Fórmula VIIIa para formar un compuesto de la Fórmula X. ----------

La desprotección de un compuesto de la Fórmula XXVII para dar un compuesto de la Fórmula XXVIII podrá realizarse similarmente como la desprotección de un compuesto de la Fórmula X para formar un compuesto de la Fórmula XI. -------

La oxidación de un compuesto de la Fórmula XXVIII para dar un compuesto de la Fórmula XXIX podrá realizarse similarmente como en la conversión de un compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V. -------

La reacción de un compuesto de la Fórmula XXIX con un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula XXX podrá realizarse en condiciones similares a las de

la conversión de un compuesto de la Fórmula XII para formar un compuesto de la Fórmula XIV. ----------

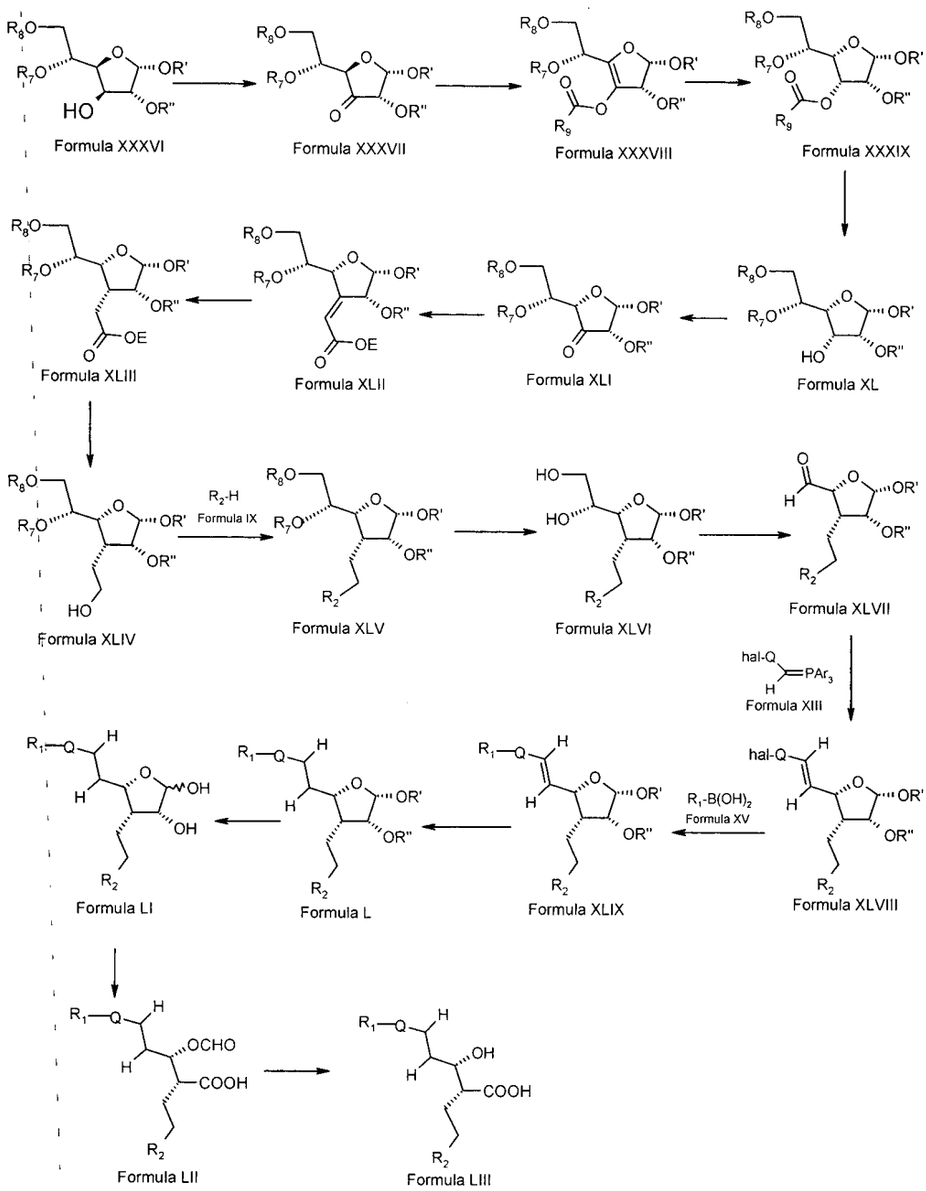
El acomplamiento de un compuesto de la Fórmula XXX con un compuesto de la Fórmula XV para formar un compuesto de la Fórmula XXXI podrá realizarse similarmente a la conversión de un compuesto de la Fórmula XIV para formar un compuesto de la Fórmula XVI. ----------

La hidrogenación de un compuesto de la Fórmula XXXI para formar un compuesto de la Fórmula XXXII podrá realizarse similarmente como conversión de un compuesto de la Fórmula VI para formar un compuesto de las Formulas VIIa y VIIb. El compuesto de la Fórmula XXXII podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XXXIII en condiciones similares a las de conversión de un compuesto de la Fórmula XVII para formar un compuesto de la Fórmula XVIII. ---------

La división oxidativa de un compuesto de la Fórmula XXXIII para formar un compuesto de la Fórmula XXXIV podrá realizarse similarmente como la conversión de un compuesto de la Fórmula XVIII para dar un compuesto de la Fórmula XIX.

La desformilación de un compuesto de la Fórmula XXXIV para formar un compuesto de la Fórmula XXXV podrá realizarse en condiciones similares a las de conversión de un compuesto de la Fórmula XIX para formar un compuesto de la Fórmula XX. --

Scheme-V



Los compuestos de la Fórmula LIII podrán prepararse, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas que se ilustran en el Esquema V. De este modo, un compuesto de la Fórmula XXXVI (en donde R_7 y R_8 juntos forman un grupo protector acetal, por ejemplo, acetal isopropilideno, R' y R" son lo mismo que lo

descripto con anterioridad) podrán oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula XXXVII que luego podrá convertirse para formar un compuesto de la Fórmula XXXVIII (en donde R_9 es alquilo o arilo). El compuesto de la Fórmula XXXVIII podrá hidrogenarse para dar un compuesto de la Fórmula XXXIX que luego podrá hidrolizarse para dar un compuesto de la Fórmula XL! El compuesto de la Fórmula XL podrá oxidizarse para dar un compuesto de la Fórmula XLI que luego podrá convertirse para formar un compuesto de la Fórmula XLII. El compuesto de la Fórmula XLII podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XLIII que luego podrá reducirse para formar un compuesto de la Fórmula XLIV. El compuesto de la Fórmula XLIV después podrá reaccionarse con un compuesto de la Fórmula IX (en donde R_2 es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N-) para obtener un compuesto de la Fórmula XLV que después podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula XLVI. El compuesto de la Fórmula XLVI podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula XLVII que luego podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula XLVIII. El compuesto de la Fórmula XLVIII después podrá reaccionarse con un compuesto de la Fórmula XV (en donde R_1 es lo mismo que lo definido con anterioridad) para dar un compuesto de la Fórmula XLIX que luego podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula L. El compuesto de la Fórmula L se deprotegerá para formar un compuesto de la Fórmula LI que después podrá dividirse oxidativamente para formar un compuesto de la Fórmula LII. El compuesto de la Fórmula LII luego se desformilará para formar un compuesto de la Fórmula LIII. ----------

La oxidación de un compuesto de la Fórmula XXXVI para formar un compuesto de la Fórmula XXXVII podrá realizarse en condiciones similares a las de oxidación de un compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V. El compuesto de la Fórmula XXXVII podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula XXXVIII ante la presencia de, por ejemplo, anhídrido acético o anhídrido benzoico ante la presencia de una base, como por ejemplo, piridina, trietilamina o morfolina. ----------

El compuesto de la Fórmula XXXVIII podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XXXIX similarmente como en la hidrogenación de un compuesto de la Fórmula VI para dar compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. La hidrólisis de un compuesto de la Fórmula XXXIX para formar un compuesto de la Fórmula XL podrá realizarse con una base, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o metóxido de sodio ante la presencia de un solvente, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol. El compuesto de la Fórmula XL podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula XLI similarmente al de la conversión de un compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V. ----------

La conversión de un compuesto de la Fórmula XLI para formar un compuesto de la Fórmula XLII podrá realizarse en condiciones similares a las de conversión de un compuesto de la Fórmula V para formar un compuesto de la Fórmula VI. El compuesto de la Fórmula XLII podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula XLIII similarmente al de la conversión de un compuesto de la Fórmula VI en compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. La

reducción de un compuesto de la Fórmula XLIII para formar un compuesto de la Fórmula XLIV podrá realizarse en condiciones similares a las de la reducción de compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb para formar compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb. La reacción de un compuesto de la Fórmula XLIV con un compuesto de la Fórmula IX para formar un compuesto de la Fórmula XLV podrá realizarse similarmente a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula VIIIa para formar un compuesto de la Fórmula X. ----------

---

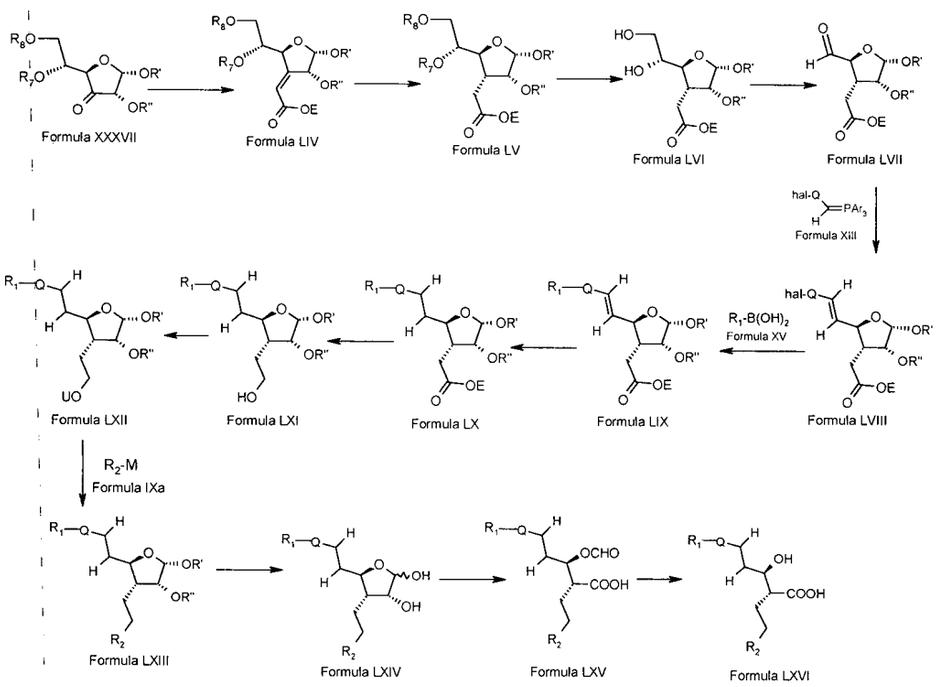
La desprotección de acetonida selectiva de un compuesto de la Fórmula XLV para formar un compuesto de la Fórmula XLVI podrá realizarse con ácido perclórico en un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietilo o ácido trifluoroacético en diclorometano. La oxidación de un compuesto de la Fórmula XLVI para formar un compuesto de la Fórmula XLVII podrá realizarse con, por ejemplo, metaperiodato de sodio, tetraacetato de plomo, clorocromato de piridinio o dióxido de manganeso en un solvente, por ejemplo, acetona, metanol, etanol o tert-butanol. ----------

La reacción de un compuesto de la Fórmula XLVII con un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula XLVIII podrá realizarse similarmente a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula XII para formar un compuesto de la Fórmula XIV. El acoplamiento de un compuesto de la Fórmula XLVIII con un compuesto de la Fórmula XV para formar un compuesto de la Fórmula XLIX podrá realizarse similarmente a la conversión de un compuesto de la Fórmula XIV para formar un compuesto de la Fórmula XVI. El compuesto de la

Fórmula XLIX podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula L en condiciones similares a las de la conversión del compuesto de la Fórmula VI en compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. La desprotección de un compuesto de la Fórmula L para dar un compuesto de la Fórmula LI podrá realizarse en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula XVII para formar un compuesto de la Fórmula XVIII. ----------

La división oxidativa de un compuesto de la Fórmula LI para formar un compuesto de la Fórmula LII podrá realizarse similarmente a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula XVIII para formar un compuesto de la Fórmula XIX. El compuesto de la Fórmula LII podrá desformilarse en un compuesto de la Fórmula LIII en condiciones similares a las de la conversión de compuestos de la Fórmula XIX para formar un compuesto de la Fórmula XX. ----------

Scheme-VI



Los compuestos de la Fórmula LXVI podrán prepararse, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas como se ilustra en el Esquema VI. De este modo, un compuesto de la Fórmula XXXVII (en donde R_7, R_8, R' y R" son lo mismo que lo descripto anteriormente) podrán convertirse para formar un compuesto de la Fórmula LIV que podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula LV. El compuesto de la Fórmula LV podrá desprotegerse selectivamente para formar un compuesto de la Fórmula LVI que ante la oxidación, podrá formar un compuesto de la Fórmula LVII. El compuesto de la Fórmula LVII podrá reaccionar con un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula LVIII que después podrá acoplarse con un compuesto de la Fórmula XV (en donde R_1 es lo mismo que lo definido con anterioridad) para dar un compuesto de la Fórmula LIX. El compuesto de la Fórmula LIX podrá hidrogenarse para

formar un compuesto de la Fórmula LX que luego se reducirá para formar un compuesto de la Fórmula LXI. El compuesto de la Fórmula LXI podrá activarse para formar un compuesto de la Fórmula LXII (en donde U es un gruvo activador O-, por ejemplo, mesilo, tosilo o triflato), que después podrán reaccionarse con un compuesto de la Fórmula IXa (en donde R_2 es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N- y M es un metal, por ejemplo, potasio, litio o sodio) para formar un compuesto de la Fórmula LXIII. El compuesto de la Fórmula LXIII podrá luego desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula LXIV que podrá dividirse oxidativamente para formar un compuesto de la Fórmula LXV. El compuesto de la Fórmula LXV podrá desformilarse para formar un compuesto de la Fórmula LXVI. -

El compuesto de la Fórmula XXXVII podrá convertirse para formar un compuesto de la Fórmula LIV en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula V para formar un compuesto de la Fórmula VI. La hidrogenación de un compuesto de la Fórmula LIV para formar un compuesto de la Fórmula LV podrá realizarse en forma similar a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula VI para formar compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. -----

El compueto de la Fórmula LV podrá desprotegerse en forma selectiva de un compuesto de la Fórmula LVI en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula XLV para dar un compuesto de la Fórmula XLVI. El compuesto de la Fórmula LVI podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula LVII similarmente al de la conversión de un compuesto

de la Fórmula XLVI para formar un compuesto de la Fórmula XLVII. ----------

La reacción de un compuesto de la Fórmula LVII con un compuesto de la Fórmula XIII para formar un compuesto de la Fórmula LVIII podrá realizarse en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula XII para formar un compuesto de la Fórmula XIV. El compuesto de la Fórmula LVIII podrá acoplarse con un compuesto de la Fórmula XV para dar un compuesto de la Fórmula LIX en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula XIV para formar un compuesto de la Fórmula XVI. La hidrogenación de un compuesto de la Fórmula LIX para formar un compuesto de la Fórmula LX podrá realizarse en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula VI para formar compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. ----------

El compuesto de la Fórmula LX podrá reducirse para formar un compuesto de la Fórmula LXI en condiciones similares a las de la conversión del compuesto de las Fórmulas VIIa y VIIb para formar compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb. -----

Se podrá activar un compuesto de la Fórmula LXI para formar un compuesto de la Fórmula LXII en un solvente, por ejemplo, diclorometano, tolueno o dicloroetano, utilizando una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina o metilmorfolina-N, utilizando un cloruro de sulfonilo adecuado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de sulfonilo p-tolueno. La reacción de un compuesto de la Fórmula LXII con un compuesto de la Fórmula IXa para producir un compuesto de la

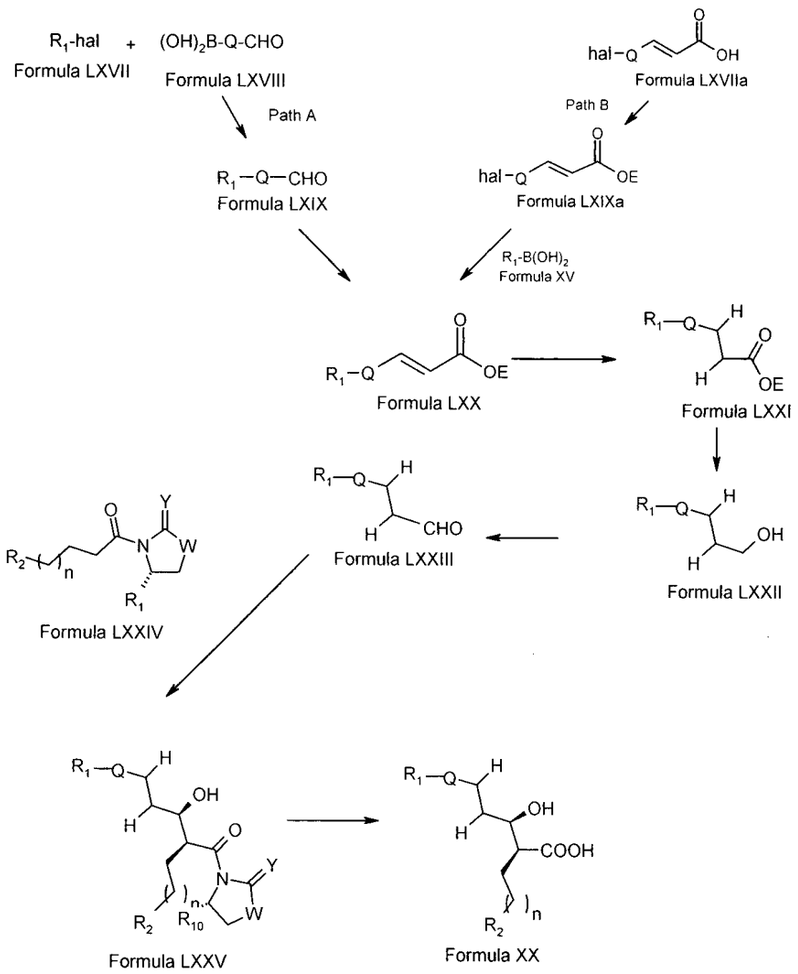
Fórmula LXIII podrá realizarse en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, dimetilacetamida. Alternativamente, se podrá realizar la reacción de un compuesto de la Fórmula LXII con un compuesto de la Fórmula IX para producir un compuesto de la Fórmula LXIII ante la presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, Pert-butóxido de potasio, (m)etóxido de sodio en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, o dimetilacetamida. Alternativamente, se podrá convertir un compuesto de la Fórmula LXI en un compuesto de la Fórmula LXIII siguiendo protocolos similares a los de la reacción de un compuesto de la Fórmula VIIIa con un compuesto de la Fórmula IX para dar un compuesto de la Fórmula X. ----------

---

El compuesto de la Fórmula LXIII podrá desprotegerse para formar un compuesto de la Fórmula LXIV en forma similar a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula XVII para formar un compuesto de la Fórmula XVIII. ----------

Se podrá realizar la división oxidativa de un compuesto de la Fórmula LXIV para dar un compuesto de la Fórmula LXV similarmente a la de la conversión de un compuesto de la Fórmula XVIII para formar un compuesto de la Fórmula XIX. Se podrá desformilar el compuesto de la Fórmula LXV para formar un compuesto de la Fórmula LXVI en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula XIX para formar un compuesto de la Fórmula XX. ----------

Scheme-VII



Los compuestos de la Fórmula XX también podrán prepararse, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas alternadas que ilustra el Esquema VII. De este modo, un compuesto de la Fórmula LXVII podrá acoplarse con un compuesto de la Fórmula LXVIII para formar un compuesto de la Fórmula LXIX (en donde R_1 y Q son lo mismo que lo definido anteriormente), que luego podrá convertirse en un compuesto de la Fórmula LXX (Camino A)(en donde E es lo mismo que lo definido con anterioridad). Alternativamente, el compuesto de la Fórmula LXVIIIa podrá sufrir esterificación para dar un compuesto de la Fórmula

LXIXa, que se acoplará con un compuesto de la Fórmula XV para formar un compuesto de la Fórmula LXX (Camino B) (en donde E es lo mismo que lo definido con anterioridad). El compuesto de la Fórmula LXX podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula LXXI, que luego podrá reducirse para formar un compuesto de la Fórmula LXXII. El compuesto de la Fórmula LXXII podrá oxidizarse para formar un compuesto de la Fórmula LXXIII, que luego podrá reaccionarse con un compuesto de la Fórmula LXXIV (en donde, cuando R_2 es heterociclilo o heteroarilo que contiene N-, Y y W podrán ser oxígeno o azufre, R_{10} podrá ser alquilo, arilo o aralquilo y n es lo definido con anterioridad) para formar un compuesto de la Fórmula LXXV. El compuesto de la Fórmula LXXII asimismo podrá hidrolizarse para formar un compuesto de la Fórmula XX. ------

---

El acoplamiento de un compuesto de la Fórmula LXVII con un compuesto de la Fórmula LXVIII para formar un compuesto de la Fórmula LXIX podrá realizarse similarmente como en la conversión de un compuesto de la Fórmula XIV para formar un compuesto de la Fórmula XVI. ----------

La conversión de un compuesto de la Fórmula LXIX para formar un compuesto de la Fórmula LXX podrá realizarse en condiciones similares a las de la conversión de un compuesto de la Fórmula V para formar un compuesto de la Fórmula VI. La esterificación de un compuesto de la Fórmula LXVIIIa para dar un compuesto de la Fórmula LXIXa podrá realizarse en un solvente, por ejemplo, metanol, etanol, tert-butanol o alcohol bencilo con un agente halogenante, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. El acoplamiento de un compuesto de la Fórmula LXIXa

con un compuesto de la Fórmula XV para formar un compuesto de la Fórmula LXX podrá realizarse similarmente a la conversión de un compuesto de la Fórmula XIV para formar un compuesto de la Fórmula XVI. -

El compuesto de la Fórmula LXX podrá hidrogenarse para formar un compuesto de la Fórmula LXXI en forma similar al de la conversión de un compuesto de la Fórmula VI en compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb. Se podrá realizar la reducción de un compuesto de la Fórmula LXXI para formar un compuesto de la Fórmula LXXII en condiciones similares a las de la reducción de compuestos de las Fórmulas VIIa y VIIb para formar compuestos de las Fórmulas VIIIa y VIIIb. Se podrá oxidizar el compuesto de la Fórmula LXXII para formar un compuesto de la Fórmula LXXIII en forma similar al de la oxidación de un compuesto de la Fórmula IV para formar un compuesto de la Fórmula V. ----------

El agregado de aldol asimétrico de un compuesto de la Fórmula LXXIII con un compuesto de la Fórmula LXXIV para formar un compuesto de la Fórmula LXXIV podrá realizarse generando los enolatos con cloruro de titanio, triflato de boron dibutilo, cloruro de boron dialquilo o trifalto de estaño(II), ante la presencia de una base, por ejemplo, diisopropiletilamina, tetrametiletelenodiamina, tributil-amina, N-etilpiperidina, 1,4-diazabiciclo [2.2.2] octano, 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilpropileno-diamina, o (-) esparteina, en un solvente, por ejemplo, diclorometano, o éter dietilo. ----------

Se podrá realizar la hidrólisis de un compuesto de la Fórmula LXXIV para formar un compuesto de la Fórmula XX con peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio, ante la presencia de un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, agua o mezcla(s) de los mismos. ----------

Los compuestos Nros. 1 to 81, 86-88, 90-95, 97-119, 121-142, 144-203, 211-213 y 226-232 se prepararon siguiendo los Esquemas I y II. Los compuestos Nros. 82 a 85, y 204 se prepararon siguiendo los Esquemas I, II y III. Los compuestos Nros. 143, y 208 se prepararon siguiento el Esquema IV. Los compuestos Nros. 120, y 205-207 Se prepararon siguiento el Esquema V. Los compuestos Nros. 89, y 96 se prepararon siguiendo el Esquema VI. Los compuestos Nros. 86, 209-210 y 214-225 Se prepararon siguiendo el Esquema VII. ----------

---

En los esquemas precedentes, donde se mencionan bases, ácidos, solventes, agentes condensadores, agente reductor, agente desprotector, agentes hidrolizantes, catalizadores metálicos específidos, etc., deberá entenderse que también se podrán utilizar otros ácidos, bases, solventes, agentes condensadores, agentes reductores, agentes desprotectores, agentes hidrolizantes, catalizadores metálicos, etc., conocidos para aquellos imbuidos en la técnica. En forma similar, se podrá ajustar la temperatura de reacción y duración de las reacciones de acuerdo con los requerimientos que surjan durante el proceso. ----------

Se especifican los siguientes ejemplos para demostrar los procedimientos sintéticos generales para la preparación de

compuestos representativos del presente invento. Se proporcionan ejemplos a fin de ilustrar el aspecto especial de la revelación y no limitar el alcance del presente invento. --

---

EJEMPLOS. ---

Síntesis de los materiales de inicio: ---

Síntesis del 6-metil-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona. ---

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento delineado en *J. Med. Chem.*, (1992), 35(14), 2626-2630. ---

---

Se prepararon los siguientes análogos de 6-metil-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona en forma análoga, ---

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 ---

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

Síntesis de 5-tert-butil-1H-isoindole-1,3(2H)-diona --------

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento delineado en *Chem. Ber.*, (1877), 10, 1163. ---

Masa (m/z): 204.12(M^+ +1) ----------

Se prepararon los siguientes análogos de 5-tert-butil-1H-isoindole-1,3(2H)-diona en forma análoga: ----------

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

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

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

Se calentó una mezcla de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (5g) y trifenilfosfina(5.24 g) en xileno (20 mL) para someter a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción, se filtró, se lavó con hexano y se trató al vacío para obtener el compuesto del título (8 g). Masa (m/z):433.9 (M^+ +1) -------

---

Se prepararon las siguientes sales de *Wittig* en forma análoga:

[(4-bromo-2-tienil)metil]trifenil bromuro de fosfonio; -----

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

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

4-tert-butilbencil)(trifenil) bromuro de fosfonio; ---------

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

bencil(trifenil) bromuro de fosfonio; ----------

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

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

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

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

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

Se colocó y disolvió en un frasco de fondo redondo seco, 1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (50 g), etil 4-bromobutanoato (86.2 g) y carbonato de potasio (141 g) en dimetilformamida (350 mL) y se calentó a 60-70°C durante 3-4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua a la mezcla de la reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida y se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* sobre gel de sílice utilizando 20% de etilacetato en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (68 g). ----------

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

Se agregó a un compuesto de la solución en agitación (40 g), obtenido de la etapa precedente, en un solvente mezcla de tetrahidrofurano/metanol.agua (3:1:1, 400 mL), monohidrato hidróxido de litio (6.43 g) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C hasta completar la

hidrólisis. Se evaporaron los solventes, se diluyeron con agua y se extrajeron con acetato de etilo. Se acidificaron las capas acuosas con solución de sulfato de hidrógeno sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas combinadas con agua, solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (28 g). ---

Se preparó el siguiente análogo de 4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) ácido butanoico en forma análoga: ---

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

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

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

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

Se agregó a una suspensión de borohidruro de sodio (16.5 g) en tetrahidrofurano seco (600 mL), (L)-fenilalanina (30g) a una porción. Se enfrió el frasco a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó Solución iodada (46.18 g) en tetrahidrofurano (150 mL) lentamente en gotas durante 40 minutos, dando por resultado evolución vigorosa de H_2. Después de completar el agregado de iodo, se calentó la mezcla de la reacción sometiéndola a reflujo durante 18 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se templó la mezcla de la reacción con metanol hasta que la misma se volvió clara. Además, se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se removieron los solventes mediante evaporación giratoria para obtener una pasta blanca que se disolvió en 20% de hidróxido

de potasio acuoso (450 mL). Se agitó la solución durante 4 horas y luego se agregó diclorometano. Se separaron las capas orgánicas y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida para obtener 32.5 g de (L)-fenilalaninol como un líquido viscoso. Se utilizó el producto crudo como tal para la próxima etapa. ----------

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

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

Se agregó a una solución del compuesto (32.5 g) obtenida en la etapa a precedente, en hidróxido de potasio acuoso 1N (1 lit), disulfuro de carbono(68 mL, 5.0 equiv.) y se sometió a reflujo la mezcla de la reacción durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se extrajo la solución acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 15% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (22.5 g). ----------

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

A una solución (4*S*)-4-bencil-1,3-tiazolidine-2-tiona (38 g) en diclorometano (350 mL), enfriada a 0°C se agregó óxido de propileno (12.7 mL) y ácido trifluoroacético (14 mL). Después de agitar la mezcla de la reacción durante 2 horas, se evaporaron los solventes bajo presión reducida para obtener un

residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 20% de etilacetato en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.9 g). 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. --------

Se agregó a una solución del compuesto (2.1g), obtenida de la etapa c precedente, en diclorometano (25 mL) enfriada a 0°C, 4-dimetilaminopridina (0.334 g) y trietilamina (5.7 mL). Después de agitar la mezcla de la reacción durante 10 minutos, se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-clorhidrato de etilcarbodimida (3.9g) y 4-(4-oxo-1,2,3-benzotriacin-3(4*H*)-il) ácido butanoico (3 g) y se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregaron diclorometano y agua a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que e purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 25% de etilacetato en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (4.4 g). Masa (m/z): 409.16

Se preparó el siguiente análogo de 3-{4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriacin-4 (3 H)-ona en forma análoga: ----------

3-{3-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxopropil}-1,2,3-benzotriacin-4(3*H*)-ona ----------

RLL-895WO

Ejemplo 1: Síntesis de (2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriacin-3(4H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) ácido pentanoico (Compuesto No.1). ----------

Etapa a: Síntesis de 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-D-arabinofuranosa. ----------

Se colocó D-Arabinosa (200 g) e imidazole (199 g) en un frasco de fondo redondo de triple cuello y se conectó al vacío elevado durante 30 minutos. Se liberó al vacío bajo atmósfera de nitrógeno y dimetilformamida (1.8 L) se agregó a la mezcla anterior a temperatura ambiente seguido de agregado en gotas de *t*-butildifenilclorosilano (443 mL) durante 10 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a la misma temperatura. Se evaporó dimetilformamida bajo presión reducida. Se colocó el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo crudo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 80% de acetato de etilo 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-[tert-butil(difenil)silil]-1,2-O-isopropilideno-β-D-arabinofuranosa. ----------

Se cargó a la solución del compuesto (273 g), obtenida de la etapa anterior, en acetona (2.5 L) ácido DL-canforsulfónico (16 g) y sulfato de cobre anhidro (346 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de la reacción durante 16 horas a la misma temperatura. Se agregó

una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 L) en gotas hasta obtener un pH básico, y la mezcla de la reacción se agitó más durante 2 horas a la misma temperatura. Se filtró la mezcla resultante utilizando un embudo *Buchner* y se lavó el residuo con acetona. Se concentró el filtrado, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtó y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (295 g). Masa (m/z): 429.41(M^+ +1) ----------

---

Etapa c: Síntesis de 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-1,2-O-isopropilideno-β-D-treo-pentofuranos-3-ulosa ----------

Se colocó cloruro de oxalilo (145 ml) y diclorometano (1 L) en un frasco de fondo redondo de tres cuellos y se enfrió a -75°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó dimetil-sulfóxido (212 mL) en gotas a la solución anterior manteniendo la temperatura de reacción a -70°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, luego se agregó lentamente una solución del compuesto (285 g) obtenida de la etapa b precedente, en diclorometano (1 L), a la mezcla anterior, manteniendo la temperatura de reacción de -70°C. Después de 20 minutos del agregado anterior, se agregó trietilamina (560 mL) en gotas a la misma temperatura. Luego se agregó solución saturada de cloruro de amoníaco en agua (1.5 L) después de 30 minutos y se permitió elevar la temperatura de reacción a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de la reacción con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y

se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (285 g) ------

Etapa d: Síntesis de 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-1,2-O-isopropilideno-β-D-arabinofuranosa ----------

Se cargó a la suspensión de hidruro de sodio (29.4 g, 60% en aceite.) en tetrahidrofurano (1L) a 0°C, fosfonoacetato de trietilo (200 mL). Después de 20 min, se agregó una solución del compuesto (285 g), obtenida de la etapa c precedente, en tetrahidrofurano (2 L) en gotas y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregó una solución saturada de cloruro de amoníaco en agua (1.5 L) a la mezcla de la reacción. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secaron extractos combinados sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 15% de acetato de etilo 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-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa y 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropilideno-α-L-ribofuranosa ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbón (100 g) a la solución del compuesto (275 g), obtenida de la etapa d anterior, en tetrahidrofurano (2 L) y metanol (1 L) a temperatura ambiente y se proporcionó hidrógeno a 50 psi (Aparato Paar) durante 2 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un

dispositivo de filtración y se lavó el residuo con acetato de etilo. Se concentró el filtrado para obtener una mezcla de 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa y 5-O-[pert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-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-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa y 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2-O-isopropilideno-α-L-ribofuranosa ----------

Se agregó a la suspensión de hidruro de aluminio litio (48 g) en tetrahidrofurano (1 L) una solución del compuesto (275 g), obtenida de la etapa e anterior, en tetrahidrofurano (1.5 L) a -50°C. Se permitió que la mezcla resultante llegara a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura y nuevamene se enfrió a -50°C. Se agregó lentamene acetato de etilo (2 L) mientras se mantenía a -50°C. Se agregó una solución acuosa de cloruro de amoníaco (100 g) en agua (2.5 L) a la misma temperatura. Se permitió lentamente que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de la reacción durante 12 horas a la misma temperatura. Luego se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y el residuo se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 50% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el 5-O-[tert-

butil (difenil) silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa (130 g) y 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2-O-isopropilideno-α-L-ribofurano-sa (40.0 g). Masa (m/z): 457.39(M^+ +1). ----------

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

Se secaron 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-1,2 -O-isopropilideno-β-D-lixofuranoss (35g), trifenilfosfina (30.8g) y 1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (12.6g) al vacío elevado en un frasco de fondo redondo durante 10 minutos. Luego se liberó el vacío bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (70mL) a la mezcla de la reacción precedente. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C y se agregó lentamente diisopropil azodicarboxilato (17mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (50g). Masa (m/z):586.05 (M^+ +1) ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (50g), obtenida de la etapa g anterior, en tetrahidrofurano seco (400mL) a 0°C, fluoruro de amoníaco tetra-butilo (170mL). Se agitó inicialmente la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C, se templó con cloruro de amoníaco saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 80% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (22 g). ----------

Masa (m/z):369.98 (M^+ +23) ----------

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

Se colocó cloruro de oxalilo (13.7mL) y diclorometano (300mL) en un frasco de fondo redondo de tres cuellos y se enfrió a -78°C. Se agregó dimetilsulfóxido (20.2mL) en gotas a la mezcla de la reacción. Se calentó la mezcla de la reacción a -35°C durante 5 a 10 minutos y nuevamente se enfrió a -78°C. Se agregó lentamente a una solución del compuesto (22 g), obtenida de la etapa h anterior, en diclorometano (200mL) mientras se mantenía la misma temperatura. Se agitó la mezcla de la reacción durante 45 minutos hasta que la temperatura de reacción llegó a -35°C. Se enfrió nuevamente la mezcla de la reacción a -78°C y se agregó trietilamina (53mL). Se agitó la

mezcla de la reacción durante 30 minutos adicionales, y se permitió que la temperatura llegara a -35°C. Se templó la mezcla de la reacción con solución de cloruro de amoníaco saturada y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución salina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (22g). ----------

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 ----------

Se agregó a la suspensión de hidruro de sodio (3.3g, 60% en aceite) en tetrahidrofurano (50mL) enfriada a 0°C, (4-bromobencil) bromuro de trifenilfosfonio (48.8g) en tetrahidrofurano (100mL). Se agregó a una solución del compuesto (22g), obtenida de la etapa i anterior, en tetrahidrofurano (100mL) en gotas después de 20 minutos, y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la mezcla de la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (24.5g). 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 -------

Se secó una mezcla del compuesto (0.35g), obtenida de la etapa j anterior, pirimidin-5-ácido ilborónico (0.174g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.081g) y carbonato de potasio (0.291g) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamida seca (5mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcinar el compuesto del título (0.3g). 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]tetrahidrofuro[2,3-d] [1,3] dioxol-6-il}etil)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona ----------

Se agregó a la solución del compuesto (0.3g), obtenida de la etapa k anterior, en una mezcla de solvente de tetrahidrofurano:metanol (10mL, 1:1) 10% de paladio sobre carbón (0.15g) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción con hidrógeno a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo

con metanol. Se concentró el filtrado para producir el compuesto del título (0.3g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.2mL) a una solución del compuesto (0.3g), obtenida de la etapa 1 anterior, en acetonitrilo (4mL) y agua (0.2mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se colocó el residuo así obtenido en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.25g). ----

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.25g), obtenido de la etapa m anterior, en *tert*-butanol:tetrahidrofurano (5mL:5mL) a 0°C, una solución de metaperiodato de sodio (0.465 g en 5 mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura y se agregó permangnato de potasio (0.017g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción en un evaporador giratorio. Se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la

capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.25g). ----------

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

Se agregó carbonato de potasio (0.081g) a una solución del compuesto (0.25g), obtenida de la etapa n precedente, en metanol (5mL) y tetrahidrofurano (5mL) at 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 60% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.030g). Masa (m/z):446.0 (M^+ +1). ----------

^{1}HNMR (CD_3OD): δ 9.09 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 8Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8Hz), 8.05- 8.03 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.61 (d, 2H, J = 8Hz), 7.53- 7.59 (m,1H), 7.35 (d, 2H, J = 8Hz), 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- 2.46 (m, 1H), 2.29- 2.25 (m, 2H), 1.82- 1.77 (m, 2H). ----------

Ejemplo 1A: Síntesis de (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 86). ----------

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

Se agregó a la suspension de t-butóxido de potasio (3.3g, 60% en aceite) en sulfóxido de dimetilo (50mL) enfriada a 0°C, 4-bromobencil bromuro de trifenil-fosfonio (48.8g) en sulfóxido de dimetilo (100mL). Después de 20 minutos, se agregó al compuesto (22g) obtenido de la etapa i del ejemplo I anterior, en sulfóxido de dimetilo (100mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se realizó la purificación sobre columna de gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (24.5g). ----------

---

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

Se secó una mezcla del compuesto (12gms), obtenida de la etapa a precedente, 2-metoxi-5-piridina ácido borónico (7.4gms), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (2.8gms) y carbonato de potasio (10gms) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamida seca (60ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó

sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir el compuesto del título (8.5gms). ----------

Etapa c: Síntesis de 3-{2-[(3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-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(3*H*)-ona -----

Se agregó a la solución del compuesto (8.5g), obtenido de la etapa b precedente, en una mezcla de solvente de tetrahidrofurano:metanol (60mL:40mL), 10% de paladio sobre carbón (4g) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción con hidrógeno a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con metanol. Se concentró el filtrado para producir el compuesto del título (8.1g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (4.8ml) a una solución del compuesto (8.1gms), obtenida de la etapa c precedente, en acetonitrilo (50ml) y agua (8ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato

de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente sobre presión reducida para producir el compuesto del título (8gm). ------

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

Se agregó a una solución del compuesto (8g), obtenido de la etapa d precedente, en *tert*-butanol:tetrahidrofurano (40mL:40mL) a 0°C, una solución de metaperiodato de sodio (14g en 40 mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura y se agregó permangnato de potasio (518mg) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales, a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción sobre evaporador giratorio. Se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (8g). -- ----------

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

Se agregó carbonato de potasio (2.3g) a una solución del compuesto (8g), obtenida de la etapa e anterior, en metanol (40mL) y tetrahidrofurano (30mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y

acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 60% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del titulo (3g). **Masa (m/z):** 474.87(M^+ +1); **^{1}H NMR (400 MHz, MeOD):** δ 8.32- 8.30 (2H, m), 8.16- 8.14 (1H, m), 8.04- 8.03 (1H, m), 7.92- 7.88 (2H, m), 7.46 (2H, d, J= 8Hz), 7.24 (2H, m, J= 8Hz), 6.86 (1H, d, J= 8Hz), 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 (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 226). -------

Se agregó a una solución del compuesto (0.2 gm), obtenida del Ejemplo 1A anterior en tolueno seco (5ml), se enfrió a -78°C, se agregó tribromuro de boron (0.5 ml) y se agitó el contenido a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfado sódico anhidro. Se evaporó el solvente para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparatoria (2 mm de espesor) utilizando 15% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (60mg). **Masa (m/z):** 461.23 (M^+ +1); **^{1}HNMR (CD_3OD):** 8.30 (d, 1H, J = 8Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8Hz), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.88 (t, 1H, J = 8Hz), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.43 (d, 2H, J =

12Hz), 7.25 (d, 2H, J = 12Hz), 6.75 (d, 1H, J = 12Hz), 4.58-4.51 (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 (2*S*,3*R*)-3-(acetiloxi)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 229). ----------

Se agregó azodicarboxilato diisopropilo (63 mg) a una solución del compuesto (100 mg) obtenida del Ejemplo 1A precedente, tri-n-butilfosfina (93 mg), ácido acético (1 ml) en tetrahidrofurano seco (3 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora y se concentró. Se colocó el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina. Se concentró la capa orgánica para obtener un residuo aceitoso que se purificó sobre cromatografía de capa delgada preparativa (2 mm de espesor) utilizando 10% de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título (80 mg) (formado probablemente mediante esterificación de ácido acético (utilizado en gran exceso) y no debido a la reacción de *Mitsunobu*). **Masa (m/z):** 517.06 (M^+ +1); **^{1}HNMR:** δ 8.37 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, J = 8Hz), 7.97- 7.93 (m, 1H), 7.82- 7.80 (m, 1H), 7.41(d, 2H, J = 8Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8Hz), 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). ----------

---

RLL-895WO

Ejemplo 1D: Síntesis de (2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro.88). ----------

Etapa a: Síntesis de 5-*O*-[*tert*-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-1,2-*O*-(1-metiletilideno) -β -D-lixofuranosa ----------

Se secó 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-(2-hidroxi-etil)-1,2 -O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa (14g), trifenilfosfina (12g) y ftalimida (5g) al vacío elevado en un frasco de fondo redondo durante 10 minutos. Luego se liberó el vacío bajo atmósfera de nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (100mL) a la mezcla de la reacción anterior. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C y se agregó azodicarboxilato dietilo (7.8mL) lentamente. Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (11g). ----------

---

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

Se agregó a una solución del compuesto (11g), obtenida de la etapa a anterior, en tetrahidrofurano seco, (50mL) a 0°C, fluoruro de amoníaco tetra-butilo (41.36mL). La mezcla

resultante se agitó inicialmente a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C, se templó con cloruro de amoníaco saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó el residuo así obtenido mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 80% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (5 g). --

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

Se colocó cloruro de oxalilo (4.5mL) y diclorometano (20mL) en un frasco de fondo redondo de tres cuellos y se enfrió a -78°C. Se agregó dimetilsulfóxido (6.6mL) en gotas a la mezcla de la reacción. Se calentó la misma a -35°C durante 5 a 10 minutos y se enfrió nuevamente a -78°C. Se agregó una solución del compuesto (7.2 g), obtenida de la etapa b anterior, en diclorometano (20mL) lentamente mientras se mantenía la misma temperatura. Se agitó la mezcla de la reacción durante 45 minutos hasta que la temperatura de la reacción llegó a -35°C. Se enfrió nuevamente la mezcla de la reacción a -78°C y se agregó trietilamina (17.3mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos adicionales, y se permitió que la temperatura llegara a -35°C. Se templó la mezcla de la reacción con solución de cloruro de amoníaco saturada y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución salina, se secaron sobre sulfato sódico

anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (7.3g). ----------

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

Se agregó a la suspensión de t-butóxido de potasio (2.3g) en sulfóxido de dimetilo (30ml) enfriada a 0^0 C, (4-bromobencil) bromuro de trifenilfosfonio (12.2gm) en sulfóxido de dimetilo (20ml). Después de 20 minutos, se agregó una solución del compuesto (4.1gms) obtenida de la etapa c anterior, en sulfóxido de dimetilo (10ml) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la mezcla de la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se realizó la purificación sobre columna de gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (4gms). ----------

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

Se secó una mezcla del compuesto (1g), obtenida de la etapa d anterior, 2-metoxi-5-piridina ácido borónico (0.614g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.115g) y carbonato de potasio (0.832g) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamida seca (8mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y

luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0.62g). ---------

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

Se agregó a la solución del compuesto (0.6g), obtenida de la etapa e precedente, en metanol (10mL), 10% de paladio sobre carbón (0.05g) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción con hidrógeno a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con metanol. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (0.56g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.4mL) a una solución del compuesto (0.5g), obtenida de la etapa f precedente, en acetonitrilo (4mL) y agua (0.8mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato

de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.51g). ----

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.56g), obtenida de la etapa g precedente, en metanol (4mL) a 0°C, una solución de metaperiodato de sodio (0.736 g en 1 mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción en un evaporador giratorio. Se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.54g). ----------

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

Se colocó el compuesto (0.54 g) obtenido en acetonitrilo (6mL) y agua (1mL). A esta solución se agregó fosfato de sodiodihidrógeno (0.054g). Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C y se agregó peróxido de hidrógeno (1mL) y clorito de sodio (0.208 g). Después de agitar 1 hora adicional la mezcla de la reacción, se evaporaron los solventes en evaporador

giratorio; se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (0.5 g). ----

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

Se agregó carbonato de potasio (0.165g) a una solución del compuesto (0.4g), obtenida de la etapa i anterior, en metanol (6mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó con TLC preparatorio utilizando 7% de metanol en etilacetato como eluyente para obtener el compuesto del título (0.13gm). **Masa (m/z):** 474.88(M^+ +1); **^{1}HNMR ($CDCl_3$):-** δ 8.35 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.42 (d, 2H, J = 3Hz), 7.25 (d, 2H, J = 6Hz), 6.80 (d, 1H, J = 6Hz), 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 (2S,3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 97). ----------

RLL-895WO

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

Se secó una mezcla del compuesto (0.2g), obtenido de la etapa d del Ejemplo 1D anterior, 3,5-difluorofenil ácido borónico (0.135g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.023g) y carbonato de potasio (0. 2g) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamida seca (3mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% acetato de etilo en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (0.205g). ----------

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

Se agregó a la solución del compuesto (0.2g), obtenida de la etapa a anterior, en tetrahidrofurano (10mL), 10% de paladio sobre carbón (0.1g) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción con hidrógeno a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con metanol. Se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título (0.2g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.3mL) a una solución del compuesto (0.2g), obtenida de la etapa b anterior, en acetonitrilo (6mL) y agua (2mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se colocó el residuo así obtenido en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.15g). ----

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.15g), obtenido de la etapa c precedente, en metanol (6mL) a 0°C, una solución de metaperiodato de sodio (0.15 g en 1 mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción sobre el evaporador giratorio. Se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida

para obtener el compuesto del título (012g). ----------

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

Se agregó el compuesto (0.12 g) obtenido de la etapa d, se colocó en acetonitrilo (6mL) y agua (1mL), se agregó a esta solución fosfato de sodiodihidrógeno (0.05g). Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C y se agregó peróxido de sodio (0.5mL) y clorito de sodio (0.15 g). Después de agitar la mezcla de la reacción durante 1 hora adicional, se evaporaron los solventes sobre evaporador giratorio, se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para conseguir el compuesto del título (0.12 g). ----------

---

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

Se agregó carbonato de potasio (0.06g) a una solución del compuesto (0.12g), obtenida de la etapa e anterior, en metanol (10mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó con cromatografía de

capa delgada preparatoria utilizando 10% de metanol en etilacetato como eluyente para obtener el compuesto del título (0.025gm). **Masa (m/z):** 480.13(M^+ +1); **^{1}HNMR (CD_3OD):** 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), 2.422.40 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H); ----------

Ejemplo 2: Síntesis de (2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenil ácido pentanoico (Compuesto Nro. 82). ----------

Etapa a: Síntesis de 3-{2-[(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 ----------

Se agregó a la solución del compuesto (0.3g), obtenida de la etapa j del Ejemplo 1, en un solvente, mezcla de tetrahidrofurano:metanol (10mL:10 mL) paladio/carbono (0.2 g, 10%) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y el residuo se lavó con metanol. Se concentró el filtrado para producir el compuesto del título (0.3 g). Masa (m/z):421 (M^+). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.2 mL) a una solución del compuesto (0.3g), obtenida de la etapa a anterior, en acetonitrilo (4 mL) y agua (0.3 mL) a temperatura ambiente. Se

calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la misma utilizando una solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes a presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.3 g). ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.3 g), obtenida de la etapa b anterior, en *tert*-butanol:tetrahidrofurano (3mL:3mL) a 0°C, una solución de metaperiodato de sodio (0.673 g en 3mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura y se agregó permangnato de potasio (0.025 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, se evaporó la misma, se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (0.3 g).

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

Se agregó carbonato de potasio (0.11 g) a una solución del compuesto (0.3 g), obtenida de la etapa c anterior, en metanol (4mL) y tetrahidrofurano (4mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron

los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para conseguir el compuesto del título (0.020g). Masa (m/z):368.0 (M^+ +1); ^{1}HNMR (CD_3OD): δ 8.31 (d, 1H, J = 8Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8Hz), 8.06- 8.02 (m, 1H), 7.91- 7.89 (m, 2H), 7.62 (d, 2H, J = 8Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8Hz), 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 (2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4 (trifluorometil)fenil] ácido pentanoico (Compuesto No.84). ----------

Etapa a: Síntesis de 5-O-[tert-butil(difenil)silil]-3-deoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol- 2-il) etil]-1,2-O-isopropilideno-β-D-lixofuranosa ----------

Se colocó una mezcla del compuesto (0.14g), obtenida de la etapa f del Ejemplo 1, trifenilfosfina (0.080g) y ftalimida (0.045g) en un frasco de fondo redondo y se secó al vacío elevado durante 10 minutos. Se liberó el vacío bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (5mL) a la mezcla de la reacción. Se enfrió la misma a 0°C y se agregó lentamente azodicarboxilato dietilo (0.1 mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura y luego se templó con agua y se extrajo con

acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó el residuo así obtenido mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.11g). Masa (m/z): 608 (M^+ +23). -----

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.060g), obtenida de la etapa a precedente, en tetrahidrofurano seco (2 mL) a 0°C, fluoruro de amoníaco tetra-butilo (0.2 mL). Se agitó la mezcla resultante inicialmetne a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C, se templó con cloruro de amoníaco saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 60% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0.4 g). ---------

Etapa c: Síntesis de (5S)-3-deoxi-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4,5-O-isopropilideno-D-arabi-no-pentodialdo-5,2-furanosa ----------

Se colocó en un frasco de fondo Redondo de tres cuellos, cloruro de oxalilo (0.6 mL) y diclorometano (20 mL) y se enfrió a -78^{0}C. Se agregó dimetilsulfóxido (1mL) en gotas a la mezcla de la reacción. Se calentó la misma a -35°C durante 5 a 10 minutos y nuevamente se enfrió a -78°C. Se agregó a una

solución del compuesto (1 g), obtenida de la etapa b anterior, en diclorometano (5mL) lentamente mientras se mantenía la misma temperatura. Se agitó la mezcla de la reacción durante 45 minutos hasta que la temperatura de la reacción llegó a -35°C. Se enfrió nuevamente la misma a -78°C y se agregó trietilamina (2.4 mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos adicionales y se permitió que la temperatura llegara a -35°C. Se templó la mezcla de la reacción con solución de cloruro de amoníaco saturada y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica combinada con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1.0 g). ----------

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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó a la suspensión de trifenil[4-(trifluorometil) bencil]bromuro de fosfonio (0.795 g) en dimetilsulfóxido (5 mL), tert-butóxido de potasio (0.292g). Se agregó una solución de compuesto (0.5 g), obtenida de la etapa c precedente, en tetrahidrofurano (7 mL) en gotas después de 20 minutos, y se agitó la mezla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la mezcla de la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente

para proporcionar el compuesto del título (0.25g). Masa (m/z):487 (M^+) ----------

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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0.2 g) a la solución del compuesto (0.25g), obtenida de la etapa de anterior, en acetato de etilo (20 mL) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción a 50 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y el residuo se lavó con metanol. Se concentró el filtrado para conseguir el compuesto del título (0.225 g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.2 mL) a una solución del compuesto (0.225 g), obtenida de la etapa e precedente, en acetonitrilo (4mL), agua (1 mL) y tetrahidrofurano (0.5 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes a presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó en sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el ccompuesto del título (0.22g). ----------
----

RLL-895WO

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

Se agregó una solución de metaperiodato de sodio (0.313 g en 1 mL de agua) a una solución del compuesto (0.22g), obtenida de la etapa f anterior, en metanol:tetrahidrofurano (3 mL:1 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción sobre un evaporador giratorio, y el residuo se colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para conseguir el compuesto del título (0.22 g). ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.22g), obtenida de la etapa g anterior, en un solvente mezcla de acetonitrilo:agua (3mL:1mL) a 0°C, dihidrogenfosfato de sodio (0.021g), clorito de sodio (0.081g) y peróxido de hidrógeno (1mL, 30% en agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida para obtener un residuo. Se agregó acetato de etilo y agua al residuo resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para

conseguir el compuesto del título (0.2 g). ----------

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

Se agregó carbonato de potasio (0.178 g) a una solución del compuesto (0.2g), obtenida de la etapa h precedente, en metanol (7 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y el residuo se colocó en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para conseguir el compuesto del título (0.090 g). Masa (m/z): 458.0(M^+ +23) ----------

^{1}HNMR (CD_3OD): 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 (2R,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil] -3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 89). ----------

Etapa a: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-α-D-ribo-3-hexulo-furanosa ----------

Se colocó cloruro de oxalilo (25.16 mL) y diclorometano (200 mL) en un frasco de fondo redondo de tres cuellos y se enfrió a -75°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó luego

dimetilsulfóxido (27.3 mL) en gotas lentamente manteniendo la temperatura a -70°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, y después se cargó diacetona-α-D-glucosa (50 g) en diclorometano (500 mL) lentamente manteniendo la temperatura a -70°C. Después de 20 minutos, se agregó trietilamina (80 mL) en gotas a la mezcla anterior a la misma temperatura. Se cargó solución de cloruro de amoníaco saturada en agua (500 mL) a la mezcla de la reacción después de 30 minutos y se permitió que la temperatura se elevara a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de la reacción con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para conseguir el compuesto del título (45 g). ----------

Etapa b: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetilideno)- α -D-ribo-hexofuranosa ----------

Se cargó a la suspensión de hidruro de sodio (0.155 g, 60% en aceite.) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0° C, fosfonoacetato de trietilo (1.55 mL). Después de 20 minutos, se agregó una solución del compuesto (1g), obtenida de la etapa a anterior, en tetrahidrofurano (3 mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregó una solución de cloruro de amoníaco saturada a la mezcla de la reacción. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato

de etilo 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-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)- α -D-allofuranosa ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0.05 g) a la solución del compuesto (0.15 g), obtenida de la etapa b precedente, en acetato de etilo (10 mL) a temperatura ambiente y se suministró hidrógeno a 50 psi durante 4 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con acetato de etilo. Se concentró el filtrado para conseguir el compuesto del título (0.12g). Masa (m/z): 353.2 (M^+ +1). ----------

Etapa d: Síntesis de 3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2-O-isopropilideno-α-D-allofuranosa ----------

Se agregó 30% de ácido perclórico (4 mL) a una solución del compuesto (2.0 g), obtenida de la etapa c anterior, en tetrahidrofurano (20 mL) a -5°C -0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 5 horas a -5°C -0°C y luego se templó con solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL). Se evaporaron los solventes, se agregó acetato de etilo y agua al residuo resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para conseguir 1.5 g del compuesto del título. Masa (m/z):313.2 (M^+ +1). ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (1.5 g), obtenida de la etapa d anterior, en metanol (15 mL), solución acuosa de

periodato de sodio (1.65 g en 10 mL de agua) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 3 horas desde 0°C a temperatura ambiente. Se evaporaron los solventes. Se agregó acetato de etilo y agua al residuo. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para conseguir el compuesto del título (0.9g). Masa (m/z):259.2 (M^+ +1). ----------

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

Se agregó a la suspensión de (4-bromobencil) trifenil-bromuro de fosfonio (2.67g) en dimetilsulfóxido (15 mL), tert-butóxido de potasio (0.508g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó una solución del compuesto (0.9 g), obtenida de la etapa e anterior, en tetrahidrofurano (5 mL) en gotas a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas desde 0°C a temperatura ambiente, y se templó con agua fría helada. Se evaporaron los solventes, y se agregó acetato de etilo y agua al residuo resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica utilizando 10% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1.0 g). Masa (m/z):413.3 (M^+ +1) ----------

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

Se calentó una mezcla del compuesto (1.0g), obtenida de la etapa f precedente, (4-clorofenil) ácido borónico (0.76 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.14 g) y carbonato de potasio (1.0 g) en dimetilformamida seca (10 mL) a 110°C durante 4 horas. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel sílice utilizando 12% de acetato de etilo en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (0.9 g). Masa (m/z): 465.2 (M^+ +23) ----------

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

Se agregó a la solución del compuesto (0.8 g), obtenida de la etapa g anterior, en acetato de etilo (15 mL), 10% de paladio sobre carbón (0.25 g) a temperatura ambiente. Se evacuó el sistema con hidrógeno y se agitó la mezcla de la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se concentró para conseguir 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 ----------

Se agregó una solución del compuesto (0.75g), obtenida de la etapa h anterior, en tetrahidrofurano (15 mL), hidruro de alumino litio (0.096 g) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción resultante durante 3 horas a la misma temperatura, y luego se agregó una solución de cloruro de amoníaco saturada. Luego se filtró la mezcla de la reacción a través de gel de sílice (100-200 mesh) y se concentró. Se agregó acetato de etilo y agua al residuo resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida para conseguir el compuesto del título (0.65 g). Masa (m/z): 425.2 (M^+ +23). ----------

Etapa j: 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}etil metanosulfonato ----------

Se agregó trietilamina (0.43 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0.21 mL) a una solución del compuesto (0.6 g) obtenida de la etapa i anterior, en diclorometano (15 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó diclorometano y agua a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.6g). ----------

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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó ftalimida de potasio (0.051 g) en una porción de una solución agitada del compuesto (0.12 g), obtenida de la etapa j anterior, en dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la solución resultante a 50 °C durante alrededor de 14 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó la fase orgánica hasta el secado total bajo presión reducida. De este modo el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0.1 g). Masa (m/z): 549.5 ($M^+ + NH_4^+$) ----------

---

Etapa l: Síntesis de 2-(2-{(2R,3S,4R,5S)-2-[2-(4'-chlorobifenil-4-il)etil]-4,5-dihidroxitetrahidrofurano-3-ol}etil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó ácido trifluoroacético (1mL) y agua (0.5 mL) al compuesto (0.04g), obtenido de la etapa k anterior. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los solventes a presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente

bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.028 g). ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.028g), obtenida de la etapa l anterior, en *tert*-butanol:agua (2:3; 1.3 mL), metaperiodato de sodio (0.051 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura y se agregó permangnato de potasio (0.001 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, la misma se evaporó sobre evaporador giratorio, se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para conseguir el compuesto del título (0.025 g).

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

Se agregó carbonato de potasio (0.007g) a una solución del compuesto (0.025 g), obtenida de la etapa m precedente, en metanol (1 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó

mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.014 g). Masa (m/z):478.2 (M^+ +1). ----------

^{1}HNMR (CD_3OD): δ7.83 (q, 2H, J = 4Hz), 7.77 (q, 2H, J = 4Hz), 7.56 (d, 2H, J = 8Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8Hz), 7.26 (d, 1H, J = 8Hz), 3.83-3.70 (m, 3H), 2.85-2.49 (m, 3H), 1.92-1.70(m, 4H). ----------

Ejemplo 5: Síntesis de (2R,3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 205). ----------

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

Se agregó anhidrido acético (65.77 mL) a una solución del compuesto (45 g), obtenida de la etapa a del Ejemplo 4, en piridina (500 mL) y se calentó la mezcla de la reacción a 60°C de la noche a la mañana. Luego se concentró la mezcla de la reacción para obtener un residuo. Se agregó acetato de etilo y agua al residuo. Se separó la capa orgánica, se lavó con ácido clorhídrico diluido, agua y solución salina. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica de gel de sílice utilizando 8% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar 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-isopropilideno-α-D-gulofuranosa ----------

Se agregó a una solución del compuesto (26 g), obtenida de la etapa a precedente, en acetato de etilo (250 mL), 10% de paladio sobre carbón (6g) y la mezcla de la reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 60 psi durante 4 horas sobre aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de lecho de filtración. Se evaporaron los solventes para obtener un residuo crudo que se purificó usando columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 15% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (17 g). Masa (m/z): 324.97 (M^+ +Na). ---

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

Se agregó metóxido de sodio (12.5 g) a una solución del compuesto (64 g), obtenido de la etapa b anterior, en metanol (10 mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 3 horas a 0°C. Luego se concentró la mezcla de la reacción. El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (31 g). Masa (m/z): 261.26 (M^+ +1). ----------

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

Se agregó hipoclorito de sodio (225 mL, 4% solución) en gotas a una solución del compuesto (30 g), obtenida de la etapa c anterior, seguido del agregado de 2,2,6,6,-tetrametilpiperidina 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 agregó

trietilamina (3.3 mL) en gotas a la mezcla precedente a la misma temperatura. Se extrajo la mezcla de la reacción con acetato de etilo después de 30 min. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para conseguir el compuesto del título (10.4 g). ----------

Etapa e: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-α-D-xilo-hexofuranosa ----------

Se agregó a la solución del compuesto (10.5 g), obtenida de la etapa d anterior, en tetrahidrofurano, trifenil-fosforano carboetoximetileno (27 g). Se sometió a reflujo la mezcla de la reacción durante 2 horas y se concentró para conseguir el compuesto crudo, que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel sílice utilizando 8% de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir el compuesto del título (5.0 g). Masa (m/z): 350.28 (M^+ +Na) ---

Etapa f: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-deoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-α-D-gulofuranosa ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbon (3 g) a la solución del compuesto (12 g), obtenida de la etapa e anterior, en metanol (50 mL) y se agitó la mezcla de la reacción bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo utilizando acetato de etilo. Se concentró el filtrado para suministrar el compuesto del título (12 g). Masa (m/z): 330.9 (M^+ +1). --

Etapa g: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-deoxi-3-(2-hidroxietil)-α-D-gulofuranosa ----------

Se agregó a la suspensión de hidruro de aluminio litio (2.37 g) en tetrahidrofurano (120 mL). una solución del compuesto (12 g), obtenida de la etapa f precedente, en tetrahidrofurano (100 mL) a -50°C. Se permitió que la mezcla de la reacción llegara a la temperatura de 0°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C. Se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de cloruro de amoníaco acuosa (25 mL). Se permitió que la mezcla de la reacción llegara lentamente a temperatura ambiente y asimismo se agitó durante otras 12 horas a la misma temperatura. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración, se lavó el residuo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (8.5 g). -------

---

Etapa h: Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-3-deoxi-3-[2-(1,3-dioxo1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-α -D-gulofuranosa ----------

Se colocó una mezcla del compuesto (8.5 g), obtenida de la etapa g precedente, trifenilfosfina (21.83g) y ftalimida (6.73 g) en un frasco de fondo redondo y se secó al vacío elevado durante 10 minutos. Se liberó el vacío bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (100 mL) a la mezcla de la reacción. Se enfrió la misma a 0°C y se agregó azodicarboxilato diisopropilo (12.625 g) lentamente. Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró.

El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (8.5 g). ----------

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

Se agregó 30% de ácido perclórico (8.15 mL) a una solución del compuesto (0.8 g) obtenida de la etapa h anterior, en tetrahidrofurano (200 mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a 0-5°C y luego se templó con solución de carbonato de hidrógeno sódico saturada. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 60% de acetato de etilo en hexano para obtener 5.5 g del compuesto del título. Masa (m/z): 377.24 (M^+ +1) --

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

Se agregó a una solución del compuesto (5.5 g), obtenido en la etapa i anterior, en acetona (100 mL), solución de periodato sódico acuosa (9.33 g en 100 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas, luego se filtró y se concentró. El residuo así obtenido se colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se concentró para conseguir el compuesto del título (5.2 g). ----------

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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó una solución de (4-bromobencil) trifenilfosfonio (13.3 g) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) en gotas a la suspensión de hidruro de sodio (1 g de 50% suspensión) en sulfóxido de dimetilo (20 mL) a 0°C. Después de 20 minutos, se agregó una solución del compuesto (6 g), obtenida de la etapa j anterior, en dimetilsulfóxido (100 mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la mezcla de la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 40% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (5.5 g). Masa (m/z): 499.10 (M^+ +1). ----------

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-isoindole-1,3(2H)-diona -

Se secó una mezcla del compuesto (0.5 g), obtenido de la etapa k anterior, 3-fluoro-4-metilfenil ácido borónico (0.314 g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.057 g) y carbonato de potasio (0.414 g) al vacío elevado durante 10 minutos. Se liberó el vacío bajo atmósfera de nitrógeno y se agregó dimetilformamida seca (5 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y

luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de etilacetato en hexano como eluyente para conseguir 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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbón (100 g) a la solución del compuesto (0.37g), obtenida de la etapa l anterior, en acetato de etilo (10 mL) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción a la presión de 35 psi durante 1 hora en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con metanol. Se concentró el filtrado 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-isoindole-1,3(2H)-diona ----------

Se agregó a una solución del compuesto (0.28 g), obtenida de la etapa m anterior, en acetonitrilo (20 mL) y agua (2 mL), 30% de ácido perclórico (0.4 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de bicarbonato de sodio. Se evaporaron los solventes a presión

reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.418 g) en la forma de masa cruda que se utilizó de nuevo sin ninguna purificación y caracterización. ----------

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

Se agregó una solución de metaperiodato de sodio (0.489 g en 5 mL de agua) a una solución del compuesto (0.4 g), obtenida de la etapa n anterior, en *tert*-butanol:tetrahidrofurano (5 mL: 5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misa temperatura y se agregó permangnato de potasio (0.033 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas más a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción sobre evaporador giratorio, se colocó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, para conseguir el compuesto del título (0.31 g) como una masa cruda que se utilizó de nuevo sin purificación y caracterización. ----------

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.31g), obtenida de la etapa o anterior, en metanol (5 mL), carbonato de potasio (0.094 g) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de la reacción con acetato de etilo (50 mL), se acidificó con sulfato de hidrógeno sódico y se lavó con agua (20 mL). Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.020 g). Masa (m/z): 476.07 (M^+ +1). ----------

^{1}HNMR (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 (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 208). ----------

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

Se secó una mezcla del compuesto (20 g), obtenida de la etapa f del Ejemplo 1, trifenilfosfina (17.6 g) y 1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (7.2 g) al vacío elevado en un frasco de fondo redondo durante 10 minutos. Se liberó el vacío bajo atmósfera de nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (200 mL) a la mezcla de la reacción precedente. Se enfrió la mezcla de la reacción

a 0°C y se agregó lentamente azodicarboxilato diisopropilo (9.8 mL). Se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 30% de etilacetato en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (22 g). Masa (m/z): 586.24 (M^+ +1). ------

---

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

Se agregó a una solución del compuesto (22 g), obtenida de la etapa a anterior, en tetrahidrofurano seco (200 mL) a 0°C, 1 M de solución de fluoruro de tetra-butilamoníaco (75 mL). Se agitó la mezcla resultante inicialmente a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 0°C, se templó con cloruro de amoníaco saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 50% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (6.5 g). Masa (m/z): 348.25 (M^+ +1). ----------

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

Se agregó a la solución del compuesto (6.5 g), obtenida de la etapa b anterior, en diclorometano seco (100 mL), enfriado a 0°C, reactivo periodinano *Dess-Martin* (11.1 g). Se permitió agitar la mezcla de la reacción durante 2 horas. Se templó la mezcla de la reacción con tiosulfato de sodio y carbonato de hidrógeno sódico. Se agregó diclorometano a la mezcla de la reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar el compuesto del título. (6.5g)

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 ----------

Se agregó a la suspensión de hidruro de sodio (0. 979 g, 60% en aceite) en sulfóxido de dimetilo (60 mL), enfriada a 0°C, (4-bromobencil) bromuro de trifenilfosfonio (14.5 g). Se agregó al compuesto (6.5 g), obtenido de la etapa c anterior, en tetrahidrofurano (60 mL) en gotas después de 20 minutos, y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se templó la mezcla de la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica utilizando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar 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 --------

Se secó una mezcla del compuesto (1g), obtenida de la etapa d anterior, 4-metoxifenil ácido borónico (0.61 g), paladio tetraquistrifenilfosfina (0) (0.232 g) y carbonato de potasio (0.832 g) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamida seca (20 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 120°C durante 2 horas, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 50% de acetato de etilo 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 ----------

Se agregó a la solución del compuesto (0.62 g), obtenida de la etapa e anterior, en un solvente mezcla de acetato de etilo (20 mL), 10% de paladio sobre carbón (0.3 g) a temperatura ambiente y se hidrogenó la mezcla de la reacción a la presión de 35 psi durante 4 horas en un aparato *Paar*. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y se lavó el residuo con metanol. Se concentró el filtrado

para obtener el compuesto del título (0.6 g). ----------

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

Se agregó ácido perclórico (0.2 mL) a una solución del compuesto (0.6 g), obtenida de la etapa f anterior, en acetonitrilo (50 mL) y agua (10 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 55°C durante 30 minutos. Luego se templó la mezcla de la reacción utilizando solución de carbonato de hidrógeno sódico. Se evaporaron los solventes a presión reducida. El residuo así obtenido se colocó en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.6 g). ----------

---

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.6 g), obtenida de la etapa g anterior, en *tert*-butanol:tetrahidrofurano (7 mL: 7 mL) a 0°C una solución de metaperiodato sódico (0.973 g en 7 mL de agua). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a la misma temperatura y se agregó permangnato de potasio (0.036 g) a 0°C. Después de agitar la mezcla de la reacción durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de la reacción, se colocó el residuo en agua y se extrajo con

acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.5 g). ----------

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

Se agregó carbonato de potasio (0.151 g) a una solución del compuesto (0.5 g), obtenida de la etapa h anterior, en metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 3h. Se evaporaron los solventes y se colocó el residuo en agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.008g). Masa (m/z): 474.31 (M^+ +1); ^{1}HNMR (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 (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(5-metil-piridin-2-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 209). ----------

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

Se secó una mezcla de 2-bromo-5-metilpiridina (2g), (4-formilfenil) ácido borónico (3.5g), tetraquistri-

fenilfosfinopaladio (0) (0.672 g) y carbonato de potasio (4.8 g) al vacío elevado durante 10 minutos y se agregó dimetilformamia seca (15 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de la reacción a 110°C durante 6 horas, y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 20% de etilacetato en hexano como eluyente para conseguir el compuesto del título (2.8 g). Masa (m/z): 198.20 ----------

---

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

A la suspensión de hidruro de sodio (0.682 g, 60% en aceite.) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C se cargó fosfonoacetato trietilo (3.82 g). Después de 15 minutos, se agregó una solución del compuesto (2.8 g), obtenida de la etapa a anterior, en tetrahidrofurano (5mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de amoníaco saturada en agua a la mezcla de la reacción. Se evaporó el solvente y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 15% de etilacetato en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (1.8 g). ----------

Etapa c: Síntesis de etil3-[4-(5-metilpiridin-2-il) fenil] propanoato ----------

Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0.8 g) a la solución del compuesto (1.8 g), obtenida de la etapa b anterior, en tetrahidrofurano (15 mL) a temperatura ambiente y se suministró hidrógeno a una presión de 50 psi (aparato *Paar*) durante 4 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración 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. ----------

Se agregó a la suspensión de hidruro de aluminio litio (0.424 g) en tetrahidrofurano (20 mL), una solución del compuesto (2 g), obtenida de la etapa c anterior, en tetrahidrofurano (10 mL) a -20°C. Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas a -30°C y se agregó una solución de sulfato de sodio saturada a la misma temperatura. Luego se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración y el residuo se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando 50% de etilacetato 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 ----------

Se agregó a una solución agitada del compuesto (1.4g), obtenida de la etapa d anterior, en diclorometano (20 mL),

2,2,6,6,-tetrametilpiperidina N-oxilo (9.6 mg), y bromuro de potasio (73.4 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hipoclorito de sodio (13.7 mL, 4% solución) enseguida a un pH de 8-9 (mantenido con el agregado de solución de bicarbonato de sodio acuoso). Se agitó la reacción durante 20 min a 0°C. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa, agua y solución salina. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión refucida para obtener aldehido crudo (0.9 g). ------

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 ----------

En un frasco secado al fuego, se colocó 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 agregó tetracloruro de titanio (3.4 mL) en diclorometano (6 mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 10-15 minutos. Se agregó (-)-Sparteina (1.7g) lentamente a la mezcla de la reacción y se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se agregó a una solución del compuesto (0.65 g), obtenida de la etapa e anterior, en diclorometano (10 mL) lentamente y en agitación continua a 0°C. Después de 3 horas, se templó la reacción con agregado en gotas de solución de cloruro de amoníaco saturada y diclorometano. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así

obtenido se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel se sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el aducto aldol (0.56 g).

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

Se agregó a una solución en agitación del compuesto (0.2 g), obtenida de la etapa f anterior, en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 mL) a 0°C, solución de peróxido de hidrógeno acuosa (30%, 0.16 mL), seguida del agregado de monohidrato de hidróxido de litio (0.02g) en agua (5 mL). Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de la reacción y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa con sulfato de hidrógeno sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas combinadas con agua, solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 3% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.035 g). Masa (m/z): 459.21(M^+ +1); ^{1}HNMR (CD_3OD): δ 8.40 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 7.88 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8Hz), 8.05-7.70 (m, 6H), 7.27 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 4.40-4.0 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 1H), 2.80-2.40 (m, 5H), 2.38(s, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H). ----------

Ejemplo 7A: Síntesis de (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 86). ----------

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

Se agregó a una solución en agitación de 4-ácido bromocinámico (16g) en metanol (150 mL) cloruro de tionilo (30 mL) a 0°C. Se calentó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporaron los solventes hasta secado total. Se utilizó el compuesto crudo obtenido como tal para la siguiente etapa. ----------

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

Se colocó el compuesto (7.5 g) obtenido de la etapa a anterior, piridina-2-metoxi-5-ácido borónico (9.48 g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (1.79 g) y carbonato de potasio (12.83 g) en dimetilformamida (60 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se sometió a reflujo la mezcla de la reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo la mezcla de la reacción con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 20-30% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (8.09 g). ----------

Etapa c: Síntesis de metil3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenyl] propanoato ----------

Se agregó a la solución del compuesto (8.1 g), obtenida de la etapa b anterior, en una mezcla de acetato de etilo /metanol/tetrahidrofurano (~300 mL), 10% de paladio sobre carbón (1.6 g) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 30 psi (aparato *Paar*) durante 2.5 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración se lavó con acetato de etilo y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco que se utilizó como tal para la siguiente etapa. ----------

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

Se agregó a una solución en agitación de hidruro de aluminio litio (2.28 g) en tetrahidrofurano (120 mL) el compuesto (8g), obtenido de la etapa c anterior en tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C durante 3 horas. Se templó la mezcla de la reacción cuidadosamente con solución de cloruro de amoníaco saturada, se realizó filtración, se lavó con acetato de etilo. Se separaron las capas orgánicas, se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evarporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 20-30% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (5.1 g). ----------

---

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

Se agregó a una solución en agitación del compuesto (9.0 g) obtenida de la etapa d anterior, en diclorometano (90 ml), 2,2,6,6,-N-oxil tetrametilpiperidina (58.77 mg) y bromuro de potasio (447.57 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hipoclorito de sodio acuoso 4% (3.497 g) enseguida a un pH de 8-9 (mantenido mediante el agregado de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado). Se agitó la mezcla de la reacción durante 20 minutos a 0°C. Luego, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada, agua y solución salina. Finalmente, se secaron las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para conseguir aldehido crudo (8.1g) que se utilizó como tal en la siguiente etapa. ----------

Etapa f: Síntesis de 3-{(3*S*,4*S*)-3-{[(4*S*)-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(3*H*)-ona ----------

Se colocó en un frasco secado al fuego, 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 agregó tetracloruro de titanio (0.619 mL) en diclorometano (6 mL) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 10-15 minutos. Se agregó lentamente(-)-Sparteina (2.7 mL) a la mezcla de la reacción y se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se agregó una solución del compuesto (1.34 g), obtenida de la

etapa e anterior, en diclorometano (10 mL) lentamente y continuó la agitación a 0^0C. Después de 3 horas, se templó la reacción y se agregó con la adición en gotas de solución de cloruro de amoníaco saturada y diclorometano. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyentes para conseguir el aducto aldol (1.21g). ----------

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

Se agregó a una solución en agitación del compuesto (1.21 g), obtenida de la etapa f anterior, en tetrahidrofurano: agua (3:1, 15 mL) a 0°C, solución de peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 1.02 mL), seguido del agregado de monohidrato de hidróxido de litio (114.5mg) en agua (5 mL). Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C hasta la conclusión de la hidrólisis. Se concentró la mezcla de la reacción y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa con sulfato de hidrógeno sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas combinadas con agua, solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 3% de metanol en diclorometano como

eluyente para conseguir el compuesto del título (0.61 g). Masa (m/z): 474.87(M^+ +1); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.32- 8.30 (2H, m), 8.16- 8.14 (1H, m), 8.04- 8.03 (1H, m), 7.92- 7.88 (2H, m), 7.46 (2H, d, J = 8Hz), 7.24 (2H, m, J = 8Hz), 6.86 (1H, d, J = 8Hz), 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 7B: Síntesis de (2*S*,3*R*)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 216). ----------

Etapa a: Síntesis de metil(2*E*)-3-(4-bromofenil)prop-2-enoato. ----------

Se agregó a una solución agitada de 4-ácido bromocinámico (16g) en metanol (150 mL), cloruro de tionilo (30 mL) a 0°C. Se calentó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporaron los solventes hasta el secado total. El compuesto crudo obtenido se utilizó como tal para la etapa siguiente. ----------

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

Se colocó el compuesto (0.75 g) obtenido de la etapa a anterior, 2,4 difluorofenil ácido borónico (0.737 g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.07 g) y carbonato de potasio (1.28 g) en dimetilformamida (6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se sometió a reflujo la mezcla de la reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a

temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo la mezcla de la reacción con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución salina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo bajo bajo columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 20-30% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (0.810 g). ----------

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

Se agregó a la solución del compuesto (0.79 g), obtenida de la etapa b anterior, en una mezcla de acetato de etilo (~10 mL), 10% de paladio sobre carbón (0.2g) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a una presión de 30 psi durante 2.5 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración, se lavó con acetato de etilo y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.77g) como sólido blanco que se utilizó como tal para la siguiente etapa. ----------

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

Se agregó a una solución en agitación de hidruro de aluminio litio (0.2 g) en tetrahidrofurano (15 mL) el compuesto (0.77g), obtenido de la etapa c anterior en tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C durante 3 horas. Se templó la mezcla de la reacción cuidadosamente con solución de cloruro de amoníaco saturada, se realizó filtración, se lavó con acetato de etilo. Se separaron las

capas orgánicas, se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 20-30% de acetato de etilo 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.

Se agregó a una solución en agitación del compuesto (0.7g), obtenida de la etpa d anterior, en diclorometano (10 mL), 2,2,6,6,-N-oxil tetrametilpiperidina (4.36 mg), y bromuro de potasio (33.32 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hipoclorito de sodio (6.5mL, 4% solución) enseguida a un pH de 8-9 (mantenido mediante agregado de solución de bicarbonato de sodio acuosa). Se agitó la mezcla de la reacción durante 20 min a 0°C. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada, agua y solución salina. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida para obtener aldehido crudo (0.57 g). ----------

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

Se colocó en un frasco secado al fuego, 3-{3-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxopropil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (0.25 g) en diclorometano (10 mL) y se enfrió a 0°C.

Se agregó tetracloruro de titanio (0.76 mL, 1M solución) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 10-15 minutos. Se agregó (-)-Sparteina (0.36 mL) lentamente a la mezcla de la reacción y se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se agregó una solución del compuesto (0.187 g), obtenida de la etapa e precedente, en diclorometano (10 mL) y continuó agitándose a 0°C. Después de 3 horas, se templó la reacción con agregado de gotas de solución de cloruro de amoníaco saturada y diclorometano. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyentes para conseguir el aducto aldol (0.24g).

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

Se agregó a una solución del compuesto (0.2g), obtenida de la etapa f precedente, en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 mL) a 0°C, solución de peróxido de hidrógeno acuosa (30%, 0.16 mL), seguida del agregado de monohidrato de hidróxido de litio (19.53mg) en agua (2 mL). Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C hasta que se completó la hidrólisis. Se concentró la mezcla de la reacción y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa con sulfato de hidrógeno sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas combinadas con agua, solución salina y se secaron sobre

sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presón reducida y el residuo crudo se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para conseguir el compuesto del título (0.090g). Masa (m/z): 466.06 (M^+ +1); ^{1}HNMR (CD_3OD): δ 8.17-8.8.15 (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 (2*S*,3*R*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 217). ----------

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

Se agregó a una solución agitada de 4-ácido bromocinámico (16g) en metanol (150 mL), cloruro de tionilo (30 mL) a 0°C. Se calentó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporaron los solventes hasta el secado total. Se utilizó el compuesto crudo obtenido como tal para la siguiente etapa. ----------

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

Se colocó el compuesto (0.75 g) obtenido de la etapa a precedente, 4-fluorofenil ácido borónico (0.65 g), tetraquistrifenilfosfinopaladio (0) (0.07 g) y carbonato de

potasio (1.28 g) en dimetilformamida (6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se sometió a reflujo la mezcla de la reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo la mezcla de la reacción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice uitlizando 20-30% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (0.720 g). ----------

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

Se agregó a la solución del compuesto (0.7 g), obtenida de la etapa b precedente, en una mezcla de acetato de etilo (~20 mL), 10% de paladio sobre carbón (0.2 g) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 30 psi (aparato *Paar* apparatus) durante 2.5 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de un dispositivo de filtración con acetato de etilo y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.7g) como un sólido blanco que se utlizó como tal para la siguiente etapa. ----------

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

Se agregó a una solución agitada de hidruro de aluminio litio (0.2 g) en tetrahidrofurano (15 mL) el compuesto (0.7g), obtenido de la etapa c anterior en tetrahidrofurano (50 mL) a

0°C. Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C durante 3 horas. Se templó la mezcla de la reacción cuidadosamente con solución de cloruro de amoníaco saturada, se sometió a filtración, se lavó con acetato de etilo. Se separaron las capas orgánicas, se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 20-30% de acetato de etilo 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 ----

Se agregó a una solución agitada del compuesto (0.7g), obtenida de la etapa d precedente, en diclorometano (10 mL), 2,2,6,6,-N-oxil tetrametilpiperidina (4.74 mg), y bromuro de potasio (36.05 mg) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó hipoclorito de sodio (0.28g, 4% solución) enseguida a un pH de 8-9 (mantenido por el agregado de solución de bicarbonato de sodio acuosa). Se agitó la reacción durante 20 min a 0°C. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de bicarbonato de sodio acuosa, agua y solución salina. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida para obtener aldehido crudo (0.55 g). ----------

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

Se colocó en un frasco secado al fuego, 3-{3-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxopropil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (0.25 g) en diclorometano (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó tetracloruro de titanio (0.76 mL, 1M solución) en gotas y se agitó la mezcla de la reacción durante 10-15 minutos. Se agregó lentamente (-)-Sparteina (0.36 mL) a la mezcla de la reacción y se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se agregó lentamente a una solución del compuesto (0.17 g), obtenida de la etapa e anterior, en diclorometano (10 mL) y se continuó agitando a 0°C. Después de 3 horas, se templó la reacción con el agregado de gotas de solución de cloruro de amoníaco saturada y diclorometano. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución salina, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyentes para obtener el aducto aldol (0.2g). ----------

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

Se agregó a una solución agitada del compuesto (0.18 g), obtenida de la etapa f anterior, en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 mL) a 0°C, solución de peróxido de hidrógeno acuosa (30%, 0.15 mL), seguida del agregado de monohidrato hidróxido de litio (17.6mg) en agua (2 mL). Se agitó la mezcla de la reacción a 0°C hasta completar la hidrólisis. Se concentró la mezcla de la reacción y se extrajo el residuo con acetato de

etilo. Se acidificó la capa acuosa con sulfato de hidrógeno de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas combinadas con agua, solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida y se purificó el residuo crudo mediante columna cromatográfica *flash* de gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0.075 g). Masa (m/z): 448.07 (M^+ +1); ^{1}HNMR (CD_3OD): δ 8.25-8.8.30 (d, 1H, J = 8Hz), 8.15-8.12 (d, 1H, J = 8Hz), 8.05-8.00 (t, 1H, J = 8Hz), 7.89-7.85 (t, 1H, J = 8Hz), 7.58-7.55 (m, 1H,), 7.47-7.45 (d, 1H J = 8Hz), 7.28-7.26 (d, 1H, J = 8Hz), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.53-7.59 (m,1H), 7.30-7.25 (d, 2H J = 8Hz), 7.15- 7.11 (t, 2H, J = 8Hz), 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). ----------

Se prepararon los siguientes compuestos empleando procedimientos en la forma prevista en los Ejemplos 1 a 7C descriptos precedentemente: ----------

Se prepararon los compuestos Nros. 1 a 81, 86-88, 90-95, 97-119, 121-142, 144-203, 211-213 y 226-232 siguiendo el Ejemplo 1; se prepararon los compuestos Nros. 82-83 siguiendo el Ejemplo 2; se prepararon los compuetos Nros. 84-85 y 204 siguiendo el Ejemplo 3; se prepararon los compuestos Nros. 89 y 96 siguiendo el Ejemplo 4; se prepararon los compuestos Nros. 120 y 205-207 siguiento el Ejemplo 5; se prepararon los compuestos Nros. 143 y 208 siguiendo el Ejemplo 6; y se prepararon los compuestos Nros. 86, 209-210 y 214-225 siguiendo el Ejemplo 7. ----------

Los compuestos específicos, adecuados para su uso, preparados en el presente invento, son los enumerados a continuación: ---

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H) -il) etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) ácido pentanoico (Compuesto Nro.1), Masa (m/z):446.0 (M^+ +1); ---

(2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol -2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 2), Masa (m/z): 531.09 (M^+ +1);

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 3), Masa (m/z): 458.82(M^+ +1); ---

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 -(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 4), ---

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 5), Masa (m/z): 479.70(M^+ +1); ---

(2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2- [2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)ethyl] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 6), Masa (m/z):458.94 (M^+ +1); ---

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 7), Masa (m/z): 472.87 (M^+ +1); --

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

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 9), Masa (m/z):461.87 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 10), Masa (m/z):473.79 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 11), Masa (m/z):493.81 (M^+ +1); -----

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 12), Masa (m/z): 479.77(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 13), Masa (m/z):473.86 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 14), Masa (m/z):510.66 (M^+ -18); ---------

(2S,3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 15), Masa (m/z):496.10 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 16), Masa (m/z):536.11 (M^+ +1); --

(2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 17), Masa (m/z):530.09 (M^+ +1); -------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H) -il) etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 18), Masa (m/z): 512.04(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol - 2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 19), Masa (m/z):518.14 (M^+ +1); -----

(2S,3R)-2-[2-(5-tert-butil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol - 2-il)etil]-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 20), Masa (m/z):534.09 (M^+); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-yl]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 21), Masa (m/z):512.08 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 22), Masa (m/z): 458.14(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 - (3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 23), Masa (m/z): 492.07(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 24), Masa (m/z):489.11 (M^+ +1); -----

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3 - benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 25), Masa (m/z):458.14 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-etilbifenil-4-i)-3-hiroxi2-[2-(4-oxo- 1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 26), Masa (m/z): 472.15(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-1,3 -dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 27), Masa (m/z):492.08 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2- (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 28), Masa (m/z):478.09 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4-pirimidin-5-ilfenil)ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 29), Masa (m/z):446.12 (M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 30), Masa (m/z): 448.25 (M^+ +1); ---------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4-piridin-3-ilfenil) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 31), Masa (m/z): 445.23(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 32), Masa (m/z):502.19 (M^+ +1); --

(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]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 33), Masa (m/z):489.0(M^+ +1); ----------

(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] ácido penta-noico (Compuesto Nro. 34), Masa (m/z):473.0(M^+ +1); ---------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 35), Masa (m/z): 448.0 (M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 36), Masa (m/z): 505.0 (M^+ +1); -------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 37), Masa (m/z):509.0 (M^+ +1); ---

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 38), Masa (m/z):582.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 39), Masa (m/z): 511.0 (M^+ +1); --

(2*S*,3*R*)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) e-til]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]ácido pentanoico(Compuesto Nro. 40), Masa (m/z): 493.3(M^+ +1); -------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 41), Masa (m/z):489.0 (M^+ +1); --------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 42), Masa (m/z): 582.0(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 43), Masa (m/z):519.0 (M^+ +23); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 44), Masa (m/z):490.0 (M^+ +1); --------

(2S,3R)-5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 45), Masa (m/z): 444.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 - (3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 46), Masa (m/z):476.0 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compueso Nro. 47), Masa (m/z):510.0 (M^+ +1); ----

(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 áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 48), Masa (m/z):502.0 (M^+ +1);

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 49), Masa (m/z): 458.0 (M^+ +23); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 50), Masa (m/z):493.0 (M^+ +1); ---

(2S,3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4 - oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 51), Masa (m/z): 498.0 (M^+ +23); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 52), Masa (m/z):490.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2- [2- (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 53), Masa (m/z):444.0 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 54), Masa (m/z): 489.34(M^+ +1) ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 55), Masa (m/z): 493.16(M^+ +1); --

(2S,3R)-5-(4'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1, 3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 56), Masa (m/z): 496.13 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 - hidroxi-5-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 57), Masa (m/z): 475.13 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 - (3-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 58), Masa (m/z): 492.13 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-[6-(4-clorofenil)piridin-3-il]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3 - dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 59), Masa (m/z):479.12 (M^+ +1); ----------

(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)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 60), Masa (m/z): 476.16 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-[4-(4-clorofenil)-2-tienil]-2- [2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 61), Masa (m/z):484.0 (M^+ +1); ----------

(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]ácido penta-noico (Compuesto Nro. 62), Masa (m/z): 481.0(M^+ +1); --------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil}ácido pentanoico (Compuesto Nro. 63), Masa (m/z):518.0 (M^+ +1); ------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 64), Masa (m/z): 498.0 (M^+ +1); -----

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 65), Masa (m/z):526.0 (M^+ +1); --------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 66), Masa (m/z):526.0 (M^+ +1); --------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 67), Masa (m/z): 492.0(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 68), Masa (m/z): 542.29(M^+ +1); -----

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin -3 (4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 69), Masa (m/z):548.54 (M^+ +1); --

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 70), Masa (m/z): 493.30(M^+ +1); --

(2S,3R)-5-(4'-cloro-4-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 71), Masa (m/z):495.72 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 72), Masa (m/z):530.13 (M^+ +1); --

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 73), Masa (m/z):493.37 (M^+ +1); --

(2S,3R)-5-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 74), Masa (m/z):496.26 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 75), Masa (m/z):509.77 (M^+ +1); --

(2S,3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 76), Masa (m/z): 492.56(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 77), Masa (m/z):480.0 (M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 78), Masa (m/z): 462.19 (M^+ +1); ------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 79), Masa (m/z):546.32 (M^+ +1); --

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 80), Masa (m/z):529.25 (M^+ +1); --

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 81), Masa (m/z): 498.27(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenil ácido pentanoico (Compuesto Nro. 82); Masa (m/z):368.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-fenil ácido pentanoico (Compuesto Nro. 83), Masa (m/z): 368.07 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4(trifluorometil)fenil]ácido pentanoico (Com-puesto Nro.84), Masa (m/z): 458.0(M^+ +23); ----------

(2S,3R)-5-(4-tert-butilfenil)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H -isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro.85), Masa (m/z):424.0 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 86), Masa (m/z): 474.87(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro -2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 87), Masa (m/z): 478.09(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro.88), Masa (m/z): 474.88(M^+ +1); ----------

(2R,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro -2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 89), Masa (m/z):478.2 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 90), Masa (m/z): 462.32(M^+ +1); -------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 91), Masa (m/z): 478.38(M^+ +1); -----

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)etil]-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 92), Masa (m/z): 514.20(M^+ +1); -------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H) -il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 93), Masa (m/z): 508.29(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H) -il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 94), ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 95), Masa (m/z): 493.37(M^+ +1); -------

(2*R*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 96), Masa (m/z): 474.87(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 97), Masa (m/z): 480.13(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 98), Masa (m/z): 482.15 (M^+ +1); -

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 99), Masa (m/z): 482.15(M^+ +1); --

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-(4'-isopropilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 100), Masa (m/z): 486.18(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2- (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 101), Masa (m/z): 496.12(M^+ +1); ---------

(2S,3R)-5-(4'-butilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2- (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 102), Masa (m/z): 500.42(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 103), Masa (m/z): 462.32(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 104), Masa (m/z): 466.31(M^+ +1); -

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 105), Masa (m/z): 462.38(M^+ +1); ----

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 106), Masa (m/z): 513.35(M^+ +1); -

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 107), Masa (m/z): 481.32(M^+ +1); -

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 108), Masa (m/z): 497.30(M^+ +1); -

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 109), Masa (m/z): 463.35(M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 110), Masa (m/z): 477.34(M^+ +1); -

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 111), Masa (m/z): 482.38(M^+ +1); -

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 112), ----------

(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] áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 113), Masa (m/z): 484.39(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 114), Masa (m/z): 542.36(M^+ +1); ----

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 115), Masa (m/z): 472.12(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 116), Masa (m/z):476.23(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 117), Masa (m/z): 494.24(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 118), Masa (m/z): 473.38(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 119), Masa (m/z): 516.28(M^+ +1); ----------

(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 120), Masa (m/z): 474.87(M^+ +1); ----------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 121), Masa (m/z): 510.23(M^+ +1); ----

(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)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 122), Masa (m/z): 510.23(M^+ +1); ------

(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) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 123), Masa (m/z): 512.31(M^+ +1); -

(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]ácido penta-noico (Compuesto Nro. 124), Masa (m/z): 490.30(M^+ +1); ------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 125), Masa (m/z): 504.33(M^+ +1); -

(2S,3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) e-til]-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il) ácido pen-tanoico (Compuesto Nro. 126), Masa (m/z): 510.23(M^+ +1); ----

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 127), Masa (m/z): 492.26 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(8-me-toxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 128), Masa (m/z): 510.30 (M^+ +1); --------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 129), Masa (m/z): 504.38 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(7-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) e-til]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil] piridin-3-il} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 130), Masa (m/z): 547.29 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-{6-[4-(trifluorometil)fenil] piridin-3-

il}ácido pentanoico (Compuesto Nro. 131), Masa (m/z): 549.30 (M^+ +1); ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 132), Masa (m/z): 547.29 (M^+ +1); ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 133), Masa (m/z): 527.40 (M^+ +1); ----------

(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} ácido pentanoico (Compuesto Nro. 134), Masa (m/z): 531.36 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(8-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 135), Masa (m/z): 488.34 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 136), Masa (m/z): 494.33 (M^+ +1); ---

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 137), Masa (m/z): 494.33(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 138), Masa (m/z): 476.30 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 139), Masa (m/z): 496.30 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 140), Masa (m/z): 476.35 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 141), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 142), Masa (m/z): 490.34(M^+ +1); ------

(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 143), Masa (m/z): 475.21(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 144), Masa (m/z): 512.32 (M^+ +1);

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 145), Masa (m/z): 514.37(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 146), Masa (m/z): 506.38 (M^+ +1); -----

(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)e-

til]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 147), Masa (m/z): 532.38(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-[4-(6-cloropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 148), Masa (m/z): 479.36 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 149), Masa (m/z): 542.11(M^+ +1); ----

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 150), Masa (m/z): 542.11(M^+ +1); ----

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4'-metilbifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 151), Masa (m/z): 488.09 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(6-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 152), Masa (m/z): 504.06 (M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 153), Masa (m/z): 493.01(M^+ +1); ------

(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] áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 154), Masa (m/z): 523.02 (M^+ +1); ----------

(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- hidroxi

ácido pentanoico (Compuesto Nro. 155), Masa (m/z): 511.04(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 156), Masa (m/z): 507.05 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 157), Masa (m/z):507.05 (M^+ +1); -

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(7-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 158), Masa (m/z): 504.09 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 159), Masa (m/z): 508.03(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 160), Masa (m/z): 505.11(M^+ +1); ------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 161), Masa (m/z): 510.04(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 162), Masa (m/z): 505.11(M^+ +1); ------

(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

ácido pentanoico (Compuesto Nro. 163), Masa (m/z): 526.95(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin- 3 (4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidro-xi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 164), Masa (m/z): 529.00 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 165), Masa (m/z): 507.03(M^+ +1); -

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 166), Masa (m/z): 476.01(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 167), Masa (m/z): 489.05(M^+ +1); ---------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 168), Masa (m/z): 488.06 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2- (5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 169), Masa (m/z): 472.03(M^+ +1); ----------

(2S,3R) -5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(5-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 170), Masa (m/z): 491.98 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 171), Masa (m/z): 492.00(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 172), Masa (m/z): 509.98(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 173), Masa (m/z): 557.99 (M^+ +1); ---

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 174), Masa (m/z): 506.04(M^+ +1); ------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 175), Masa (m/z): 526.91(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 176), ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 177), Masa (m/z): 523.01(M^+ +1); ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 178), ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 179), Masa (m/z): 489.07(M^+ +1); ------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 180), Masa (m/z): 508.99(M^+ +1); ------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 181), Masa (m/z): 493.19(M^+ +1); ------

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 182), Masa (m/z): 496.17(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 183), Masa (m/z): 498.15(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(6-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil]-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)ácido pentanoico (Compuesto Nro. 184), Masa (m/z): 492.16 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 185), Masa (m/z):476.13 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 186), Masa (m/z):480.08 (M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 187), Masa (m/z):480.15 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 188), Masa (m/z):500.07 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 189), Masa (m/z):500.13 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 190), Masa (m/z):484.15 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 191), Masa (m/z):502.16 (M^+ +1); ----------

(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 ácido pentanoico (Compuesto Nro. 192), Masa (m/z):507.22(M^+ +23); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 193), ----------

(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]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 194), Masa (m/z):506.12 (M^+ +1); ----

(2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3 -hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 195), Masa (m/z):476.18 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3- hidroxi-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1*H*)-il) etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 196), Masa (m/z):465.26 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-[2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3- hidroxi-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il) etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 197), Masa (m/z): 445.25 (M^+ +1); ----------

(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}áci-do pentanoico (Compuesto Nro. 198), Masa (m/z): 543.22 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 199), Masa (m/z):474.25(M^+ +1); ----------

(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] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 200), Masa (m/z):454.24(M^+ +1); --

(2S,3R)-2-[2-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 201), Masa (m/z):495.27(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-2-[2-(2,4-dioxo-2H-1,3-benzoxacin-3(4H)-il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 202), Masa (m/z):491.17(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)etil]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 203), Masa (m/z):470.12(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 204), Masa (m/z): 420.06 (M^+ +1); ----------

(2R,3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 -(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 205), Masa (m/z): 476.07 (M^+ +1); ----------

(2R,3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5 -(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi ácido pentanoico (Com-puesto Nro. 206), Masa (m/z):462.03 (M^+ +1); ----------

(2R,3S)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 207), Masa (m/z):480.03 (M^+ +1); ----------

(2S,3S)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 208), Masa (m/z): 474.31 (M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]- 2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 209), Masa (m/z): 459.21(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-5-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 210), Masa (m/z): 463.17(M^+ +1) ; ----------

(2S,3R)-2-[2-(5-fluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 211), Masa (m/z): 530.33(M^+ +1); ----

(2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 212), Masa (m/z): 492.29(M^+ +1); ----------

(2S,3R)-3-hidroxi-5-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)-2-[2-(8-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]ácido pentanoi-co (Compuesto Nro. 213), Masa (m/z): 490.34 (M^+ +1); --------

(2*S*,3*R*)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 214), ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) metil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 215), Masa (m/z): 498.09 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compues-to Nro. 216), Masa (m/z): 466.06 (M^+ +1); ----------

((2*S*,3*R*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3 -benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 217), Masa (m/z): 448.07 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4 -oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 218), Masa (m/z): 478.22 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 219), Masa (m/z): 462.23 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 220), Masa (m/z): 461.23 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[(4-oxo-1,2, 3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 221), Masa (m/z): 444.24 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) metil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 222), Masa (m/z): 514.14 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo -1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 223), Masa (m/z): 445.18 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo- 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 224), Masa (m/z): 464.18 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2- [(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)metil]ácido pentanoico (Compues-to Nro. 225), Masa (m/z): 466.20 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-[4-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil] -2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 226), Masa (m/z): 461.23 (M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2- {2- [4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il]etil}ácido pentanoico (Compuesto Nro. 227), Masa (m/z): 526.16 (M^+ +1); ---

(2*S*,3*R*)-2-[2-(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il)etil] -3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 228), Masa (m/z): 490.17 (M^+ +1) ----------

(2*S*,3*R*)-3-(acetiloxi)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2 -(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil] ácido pentanoico (Compuesto Nro. 229), Masa (m/z): 517.06(M^+ +1); ----------

(2*S*,3*R*)-2-[2-(8-cloro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]ácido pentanoico (Compuesto Nro. 230) Masa (m/z): 509.17 (M^+ +1); ----

(2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(2,4-dioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-3(4*H*)-il)etil]-3-hidroxi ácido pentanoico (Compuesto Nro. 231), Masa (m/z): 493.93 (M^+ +1) ----------

2*S*,3*R*)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-(2-{[(2-hidroxifenil)carbonil]amino}etil) ácido pentanoico (Compuesto Nro. 232), Masa (m/z): 468.14 (M^+ +1) ----------

Ejemplo: Ensayo para Proteinasas Metalo Matrices (MMPs). ---

Se prepararon nuevas entidades químicas del presente invento y los estándares correspondientes utilizados en el presente (inventario 10 mM) en 100% DMSO y se realizaron diluciones posteriores en 50% DMSO-50% TCNB (50 mM Tris, 10 mM $CaCl_2$, 150 mM NaCl, 0.05% Brij-35, pH 7.5). Se agregó 1 µl del compuesto y 88 µl de TCNB a recipientes de 96 bandejas recipiente para lograr la concentración final deseada de NCE (la concentración DMSO final no deberá exceder 0.5%). Se agregó 1 µl de MMPs activadas, recombinantes en cada recipiente (20-100 ng/100 µl de mezcla de la reacción) excepto en el "recipiente negativo". (Las enzimas MMP-1, 9 & 14 requieren activación anterior. Por eso, la enzima suministrada se incubó con APMA, concentración final 1 mM, durante un período de 1 hr a 37°C). Se realizó la incubación a temperatura ambiente durante 4-5 minutos. Se inició la reacción con 10 µl de 100 µM sustrato (ES001: las alícuotas se diluyeron vigorosamente en TCNB; inventario: 2 mM) y se monitoreó el aumento en la eflorescencia en longitud de onda de excitación de 320 nm seguida de la emisión a 405 nm

durante 25-30 ciclos. Se calculó el aumento de la eflorescencia (RFU) como recipientes NCE/positivos, negativos y estándar. Se calculó el porcentaje de inhibición comparado con los controles y los valores IC_{50} determinados utilizando el programa *Graph-prism*. ----------

El presente invento se relaciona con los compuestos que actúan como inhibidores de las MMP-9/12 duales, que tienen perfiles de actividasd deseados y potencia beneficiosa, selectividad y/o propiedades farmacocinéticas. ----------

En especial, los compuestos revelados en la presente exhiben actividad en los ensayos de la MMP9 de ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 40 µM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 200 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 20 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 1.0 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 0.3 nM. Los compuestos revelados en la presente exhibieron actividad en ensayos de MMP12 desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 3.8 µM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 200 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 20 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 1.0 nM, o desde ≤ 0.02 nM hasta alrededor de 0.3 nM. Los compuestos especiales analizados (Nros. 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) exhibieron actividad en ensayos de MMP1 desde alrededor de 100 nM hasta alrededor de 10 µM, por ejemplo desde alrededor de 100 nM hasta alrededor de 5 µM, o desde alrededor de 100 nM hasta alrededor de 2 µM, o desde alrededor de 100 nM hasta alrededor de 1 µM, indicando que los compuestos del presente invento

podrán ser selectivos sobre MMP-1 por ≥ 100 partes. ----------

---

Ensayo para modelo LPS inducido en neutrofilia de ratón *in vivo*. ----------

Se trataron ratas *wistar* macho con vehículo / NCEs (nuevas entidades químicas) o droga estándar y 2 hrs después se estimularon con lipopolisacáridos (LPS) en fosfato amortiguado con solución salina (PBS), a través de la ruta intra-traqueal oronasal (400µL de 50µg/ml). Los animales de control negativo recibieron PBS solamente. Se realizó la instilación intratraqueal bajo quetamina y anestesia Xilazina. Dos horas después de la estimulación con LPS, se practicó eutanasia a las ratas y se llevó a cabo el lavaje broncoalveolar (BAL). Se realizó TLC, DLC para enumerar el recuento de neutrófilos en el fluido BAL y los resultados se expresaron como inhibición porcentual utilizando la siguiente fórmula ----------

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{NeuLPS - NeuTEST}{NeuLPS - NeuPBS} \times 100$$

Donde, ----------

NeuLPS = recuento de neutrófilos en vehículo del grupo estimulado tratado con LPS. ----------

NeuTEST = recuento de neutrófilos en el grupo tratado con una dosis dada de un compuesto de análisis. ----------

NeuPBS = neutrófilos en vehículo del grupo estimulado trtado con PBS. ----------

Evaluación de Solubilidad. ----------

Solubilidad Equilibrada: ----------

El perfil de solubilidad del pH de un compuesto se determina a 37°C en medio acuoso con un pH en una escala de 1-7.5. Se evalúa una cantidad suficiente de condiciones del pH para definir en forma precisa el perfil de solubilidad del pH. Las soluciones amortiguadoras estándar descriptas en la USP se consideran apropiadas para uso en estudios de solubilidad. ---

---

Se pesa el compuesto y se transfiere a los frascos. Se agregan los medios a cada frasco cónico, se sella el frasco con un tapón y película de parafina. El volumen agregado dependerá del volumen requerido para análisis del contenido del compuesto. El pH de la solución se mide después de agregar el compuesto. Se observa el frasco intermitentemente. Si la sustancia de la droga está completamente disuelta, se agrega una cantidad adicional del compuesto hasta saturación (se observa el residuo no disuelto) y se mide el pH. Se sacan los frascos del baño de agua después que se logra el equilibrio. Se filtra la solución saturada a través de 0.45µm de filtro de membrana y se analizan las muestras para estimar el contenido del compuesto bajo análisis. ----------

Ensayos de investigación farmacocinética para los inhibidores de la Proteinasa Metalo Matriz (MMP 9/12). -----

Depuración intrínseca: ----------

Se evalúa la depuración intrínseca (o estabilidad del metabolismo) mediante estimación del índice de desintegración

inicial del compuesto matriz en un modelo biológico adecuado como los microsomas del hígado humano. --

La reacción del estudio consiste en el sistema de regeneración NADPH y en los microsomas del hígado de las distintas especies de interés (seres humanos, ratas, perros, ratones), agregados al amortiguador a una concentración de 0.5 mg/mL. Después de una breve pre-incubación se inicia la reacción metabólica mediante el agregado de 5 µL del inventario de sustrato (100 µM) para producir una concentración final de 0.5 µM en la reacción. Las alícuotas periódicas se sacan cada tres minutos hasta 30 minutos, se templan y la concentración del compuesto del análisis se estima por LCMS. El índice de desaparición se estima como la inclinación de primer orden del % matriz que permanece contra el gráfico de tiempo. El índice de desintegración se normaliza a la concentración unitaria del compuesto del análisis y proteína y se extrapola hasta 1g de hígado utilizando factores decisivos (52.5 mg de proteína microsómica CYP por gramo de hígado). ----------

***Glucuronidación in vitro*:** ----------

Un ensayo comparativo en la forma de depuración intrínseca (ver supra) con el agregado de ácido glucurónico y alametacina para comparar primariamente la desaparición parental debido a la glucuronidación se expresa como índice de depuración y se normaliza por gramo de hígado. ----------

Unión de proteína plasma: ----------

Se estima evaluada por el método de diálisis equilibrada donde el compuesto no unido se esparce a través de una membrana semi-permeable y se equilibra con amortiguador fosfato (pH

7.4), y se sustrae del total de drogra en plasma para determinar el porcentaje unido. ----------

Las membranas de diálisis equilibradas se mojan durante la noche y se prepara el ensamble. Se inyecta la droga del análisis en plasma (100 y 1000 ng/mL) y se incuba a 37°C y se transfiere al aparato de equilibrio con plasma agregado en un compartimiento y amortiguador en el otro. La unidad gira a rpm constante, a 37°C, durante cuatro horas para permitir que el compuesto no unido realice la diálisis y se distribuya en la cámara amortiguadora. Después de cuatro horas se saca el plasma y el amortiguador de los compartimientos respectivos y se estiman las concentraciones del compuesto del análisis. El porcentaje unido se estima de las concentraciones del compuesto del análisis. ----------

Los métodos alternativos incluyen el método de ultra filtración donde el compuesto inyectado en plasma (100 y 1000 ng/mL) se filtra con filtros Centricon (*Millipore*) teniendo corte de peso molecular de (30000 DA) para preparar el retenido y ultra filtrado. Se estima el compuesto del análisis en ambos y se calcula el porcentaje unido.---------

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un compuesto que se selecciona de:

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 No. 47),

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 No. 50),

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 No. 56),

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. 58),

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 No. 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 No. 154),

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 No. 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 No. 156),

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 No. 157),

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 No. 163),

Ácido (2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto No. 164),

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 No. 165),

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 No. 175),

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 No. 177),

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 No. 186),

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 No. 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-hidroxipentanoico (Compuesto No. 188),

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 No. 189),

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 No. 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-hidroxipentanoico (Compuesto No. 191),

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 No. 192),

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 No. 193),

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 No. 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 No. 197/),

Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil)pentanoico (Compuesto No.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 No. 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 No. 3),

Ácido (2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto No. 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 No. 5),

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 No. 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 No. 7),

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 No. 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 No. 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 No. 10),

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),

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),

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),

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),

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),

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 No. 16),

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 No. 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 No. 18),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

Ácido (2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]pentanoico (Compuesto No. 39),

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 No. 40),

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 No. 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 No. 42),

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 No. 43),

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 No. 44),

Ácido (2S,3R)-5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto No. 45),

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 No. 46),

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 No. 48),

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 No. 49),

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 No. 51),

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 No. 52),

Ácido (2S,3R)-5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto No. 53),

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 No. 54),

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 No. 56),

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),

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),

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),

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),

Ácido (2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (Compuesto No. 69),

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),

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 No. 77),

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),

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),

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),

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 No. 81),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

Ácido (2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-isopropilbifenil-4-il)pentanoico (Compuesto No. 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 No. 101),

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),

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),

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),

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),

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 No. 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 No. 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 No. 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]pentanoico (Compuesto No. 114),

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 No. 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 No. 116),

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 No. 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 No. 118),

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 No. 119),

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 No. 124),

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 No. 125),

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 No. 127),

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 No. 128),

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),

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),

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),

Ácido (2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)pentanoico (Compuesto No. 137),

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),

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),

Ácido (2S,3S)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto No. 143),

Ácido (2S,3R)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto No. 144),

Ácido (2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(6,7-difluoro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto No. 145),

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),

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),

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),

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),

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 No. 150),

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 No. 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 No. 152),

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 No. 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 No. 159),

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 No. 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 No. 161),

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 No. 162),

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 No. 166),

Ácido (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 No. 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 No. 168),

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 No. 169),

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 No. 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 No. 171),

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 No. 172),

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 No. 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 No. 174),

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 No. 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 No. 180),

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 No. 181),

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 No. 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-hidroxipentanoico (Compuesto No. 183),

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 No. 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 No. 185),

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 No. 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 No. 195),

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 No. 198),

Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(1-oxoftalazin-2(1H)-il)etil]pentanoico (Compuesto No. 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 No. 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 No. 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 No. 202),

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 No. 203),

Ácido (2S,3R)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto No. 204),

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 No. 205),

Ácido (2R,3S)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxipentanoico (Compuesto No. 206),

Ácido (2R,3S)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto No. 207),

Ácido (2S,3S)-3-hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto No. 208),

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 No. 209),

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 No. 210),

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 No. 211),

Ácido (2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(7-metil-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto No. 212),

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 No. 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 No. 215),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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),

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 No. 226),

Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-{2-[4-oxo-7-(trifluorometil)-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il]etil}pentanoico (Compuesto No. 227),

Ácido (2S,3R)-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),

Ácido (2S,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),

Ácido (2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(2,4-dioxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il)etil]-3-hidroxipentanoico (Compuesto No. 231),

Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]-5-fenilpentanoico (Compuesto No. 82),

Ácido (2S,3R)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-fenilpentanoico (Compuesto No. 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 No. 84),

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),

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 No. 70),

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 No. 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 No. 72),

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 No. 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 No. 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 No. 75),

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 No. 229),

Ácido (2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-(2-{[(2-hidroxifenil)carbonil]amino}etil)pentanoico (Compuesto No. 232).

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 junto con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

RESUMEN

Divisional 2

Titulo: Ácidos Beta- hidroxi carboxílicos como inhibidores de matriz de metaloproteinasa

Resumen

La presente invención se relaciona con ciertos ácidos β-hidroxi-carboxílicos sustituidos como inhibidores de matriz de metaloproteinasa, particularmente ácidos β-hidroxi-carboxílicos diastereoméricamente puros. La invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la presente invención.