

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 549**

51 Int. Cl.:

A61P 5/00 (2006.01)

C07D 281/10 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2020** **PCT/EP2020/084567**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2021** **WO21110883**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2020** **E 20821141 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024** **EP 4069360**

54 Título: **Compuestos de benzoti(di)azepina y su uso como moduladores de los ácidos biliares**

30 Prioridad:

04.12.2019 IN 201911049982

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

20.06.2024

73 Titular/es:

**ALBIRO AB (100.0%)
Arvid Wallgrens Backe 20
413 46 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**GILLBERG, PER-GÖRAN;
STARKE, INGEMAR y
KULKARNI, SANTOSH S.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 973 549 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de benzoti(di)azepina y su uso como moduladores de los ácidos biliares

5 CAMPO TÉCNICO

10 [0001] La invención se refiere a derivados de 1,5-benzotiazepina y 1,2,5-benzotiadiazepina de fórmula (I). Estos compuestos son moduladores de ácidos biliares que tienen actividad inhibidora del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT) y/o del transporte hepático de ácidos biliares (LBAT). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y de la utilización de la glucosa, enfermedades gastrointestinales y enfermedades hepáticas.

15 FONDO

20 [0002] Los ácidos biliares son detergentes fisiológicos que desempeñan un papel importante en la absorción intestinal y el transporte de lípidos, nutrientes y vitaminas. También son moléculas señalizadoras que activan los receptores nucleares y las vías de señalización celular que regulan el metabolismo de los lípidos, la glucosa y la energía. Los ácidos biliares son ácidos esteroideos que se sintetizan a partir del colesterol en el hígado y se almacenan en la vesícula biliar en forma de micelas mixtas. Durante la digestión, el duodeno desencadena la liberación de hormonas que provocan la contracción de la vesícula biliar, liberando así ácidos biliares en el intestino delgado, donde permiten la absorción de vitaminas liposolubles y colesterol. Cuando llegan al íleon, los ácidos biliares se reabsorben del intestino y se secretan en la sangre portal para volver al hígado a través de la circulación venosa portal. De este modo, más del 90% de los ácidos biliares se reciclan y vuelven al hígado. A continuación, estos ácidos biliares se transportan a través de la membrana sinusoidal de los hepatocitos y se vuelven a segregar a través de la membrana canalicular en la bilis. En este primer paso, el 75-90% de los ácidos biliares son absorbidos por los hepatocitos, completando así una vuelta de la circulación enterohepática. La fracción de ácidos biliares que no se elimina en el hígado entra en la circulación sistémica, donde los ácidos biliares libres son filtrados por el glomérulo renal, recuperados eficazmente en los túbulos proximales y exportados de nuevo a la circulación sistémica. Curiosamente, la mayor parte de los ácidos biliares secretados a través de la membrana canalicular hacia la bilis proceden del pool recirculante y menos del 10% proviene de una nueva síntesis hepática *de novo*. La pequeña fracción de ácidos biliares que no se reabsorbe en el íleon llega al colon. Dentro de la luz intestinal, los ácidos biliares primarios se transforman en ácidos biliares secundarios bajo la acción de las bacterias intestinales, principalmente mediante reacciones de deshidroxilación simple o doble del núcleo esteroide. Los ácidos biliares que escapan a la absorción intestinal se excretan posteriormente en las heces. En general, el eficaz sistema de transporte ayuda a mantener una reserva constante de ácidos biliares, garantizando niveles suficientemente elevados de ácidos biliares conjugados en el intestino para favorecer la absorción de lípidos y reducir la carga bacteriana del intestino delgado. El sistema también minimiza la pérdida fecal y urinaria de ácidos biliares y protege los compartimentos intestinal y hepatobiliar eliminando detergentes potencialmente citotóxicos (como revisaron Kusters y Karpen (Xenobiotica 2008, vol. 38, p. 1043-1071); por Chiang (J. Lipid Res. 2009, vol. 50, p. 1955-1966); and by Dawson (Handb. Exp. Pharmacol. 2011, vol. 201, p. 169-203)).

40 [0003] Se ha descubierto que la regulación del tamaño de la reserva de ácidos biliares desempeña un papel clave en la homeostasis del colesterol mediante la conversión hepática del colesterol en ácido biliar, que representa una vía importante para la eliminación del colesterol del organismo. El hígado desempeña un papel esencial en la eliminación de compuestos endógenos y xenobióticos del organismo. La secreción hepatobiliar y la circulación enterohepática normales son necesarias para eliminar del organismo compuestos endógenos como el colesterol y la bilirrubina y sus metabolitos, manteniendo así la homeostasis de los lípidos y los ácidos biliares. (Kusters and Karpen, Xenobiotica 2008, vol. 38, p. 1043-1071).

50 [0004] La reabsorción de ácidos biliares en el íleon puede inhibirse mediante compuestos inhibidores del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT). La inhibición de la reabsorción de ácidos biliares se ha considerado útil en el tratamiento de varias enfermedades, como la dislipidemia, la diabetes, la obesidad, el estreñimiento, las hepatopatías colestásicas, la esteatohepatitis no alcohólica y otras enfermedades hepáticas. En las últimas décadas se han dado a conocer varios compuestos inhibidores del ASBT, véase por ejemplo WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/03818, WO 98/07449, WO 98/40375, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 02/32428, WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022286, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/061663, WO 03/091232, WO 03/106482, WO 2004/006899, WO 2004/076430, WO 2007/009655, WO 2007/009656, WO 2011/137135, WO 2019/234077, WO 2020/161216, WO 2020/161217, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205, EP 1535913 y EP 3210977.

60 [0005] A pesar del número de compuestos inhibidores de ASBT de los que se ha informado previamente, existe la necesidad de compuestos moduladores de ácidos biliares adicionales que tengan un perfil optimizado con respecto a la potencia, selectividad y biodisponibilidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0006]

La FIG. 1 muestra los niveles séricos de ácidos biliares en ratones OATP KO, tras el tratamiento con el compuesto del Ejemplo 3.

La FIG. 2 muestra los niveles séricos de ácidos biliares en ratones OATP KO, tras el tratamiento con el compuesto del Ejemplo 6.

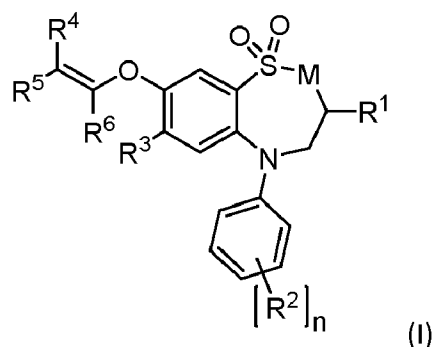
La FIG. 3 muestra los niveles séricos de ácidos biliares en ratones OATP KO, tras el tratamiento con el compuesto del Ejemplo 13.

La FIG. 4 muestra los niveles séricos de ácidos biliares en ratones OATP KO, tras el tratamiento con el compuesto del Ejemplo 15.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0007] Se ha descubierto que ciertos derivados de 1,5-benzotiazepina y 1,2,5-benzotiadiazepina son inhibidores potentes del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT) y/o del transportador hepático de ácidos biliares (LBAT), y pueden ser útiles para tratar enfermedades en las que es deseable la inhibición de la circulación de ácidos biliares.

[0008] En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



donde

M se selecciona entre $-\text{CH}_2-$ y $-\text{NR}^7-$;

R^1 es alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, amino, *N*-(alquilo C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquilo C_{1-4})amino, *N*-(aril-alquilo C_{1-4})amino, alquilcarbonilamino C_{1-6} , cicloalquilcarbonilamino C_{3-6} , *N*-(alquilo C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquilo C_{1-4})aminocarbonilo, alquiloxycarbonilamino C_{1-4} , cicloalquiloxycarbonilamino C_{3-6} , alquilsulfonamido C_{1-4} y cicloalquilsulfonamido C_{3-6} ; n es un número entero 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquiltio C_{1-4} , cicloalquiltio C_{3-6} , amino, *N*-(alquilo C_{1-4})amino y *N,N*-di(alquilo C_{1-4})amino;

Uno de R^4 y R^5 es carboxilo, y el otro de R^4 y R^5 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, fluoro, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

R^6 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R^7 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_{2-4} . En una realización preferida, R^1 es *n*-propilo. En otra realización preferida, R^1 es *n*-butilo.

[0010] En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, isopropilcarbonilamino, *tert*-butilcarbonilamino, *tert*-butilaminocarbonilo, *tert*-butoxicarbonilamino, metilsulfonamido y ciclopropilsulfonamido. En una realización preferida, n es 1, es decir, el anillo fenilo está sustituido con un solo sustituyente R^2 . En otra realización preferida, R^2 está en la posición para.

[0011] En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, amino, metilamino y dimetilamino.

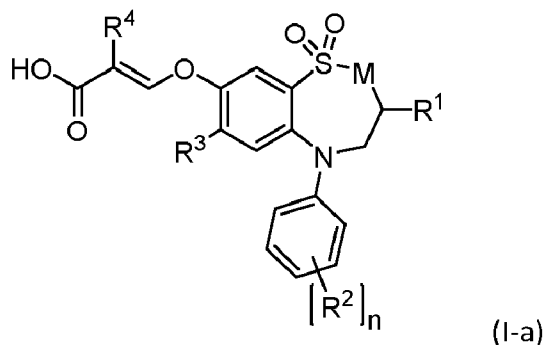
[0012] En algunas realizaciones, R^4 es hidrógeno o fluoro.

[0013] En algunas realizaciones, R⁵ es carboxilo.

[0014] En algunas realizaciones, R⁶ es hidrógeno.

[0015] En algunas realizaciones, R⁷ es hidrógeno o metilo.

[0016] En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-a):



donde

M se selecciona del grupo formado por -CH₂-, -NH- y -NCH₃-;

R¹ es alquilo C₂₋₄;

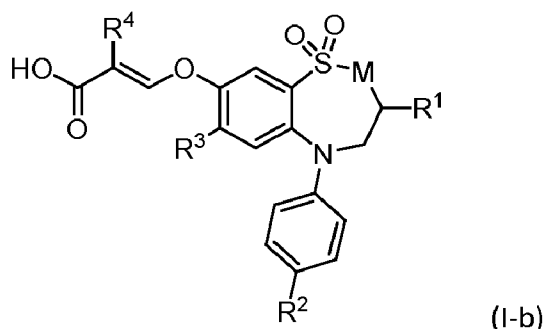
R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, N-(alquil C₁₋₄)amino, N, N-di(alquil C₁₋₄)amino, alquilcarbonilamino C₁₋₆, cicloalquilcarbonilamino C₃₋₆, N-(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, N,N-di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilamino, alquiloxycarbonilamino C₁₋₄, alquilsulfonamido C₁₋₄ y cicloalquilsulfonamido C₃₋₆; n es un número entero 1 ó 2;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, N-(alquil C₁₋₄)amino y N,N-di(alquil C₁₋₄)amino;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0017] En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-b):



donde

M se selecciona del grupo formado por -CH₂-, -NH- y -NCH₃-;

R¹ es alquilo C₂₋₄, más preferentemente n-propilo o n-butilo;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, isopropilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, terc-butilaminocarbonilo, terc-butoxicarbonilamino, metilsulfonamido y ciclopropilsulfonamido;

R³ se selecciona del grupo formado por fluoro, cloro, bromo, metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, amino, metilamino y dimetilamino;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0018] Los compuestos preferidos de la invención son compuestos de fórmula (I-b), como se ha definido anteriormente, en los que M y R¹ a R⁴ son como se indica en la Tabla 1 a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

Tabla 1

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H

NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F

CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	F	H

NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₂	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₂	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₂	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₂	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₂	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₂	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₂	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₂	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₂	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	F

[0019] En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

Ácido (E)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (R)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (S)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (S)-(Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (E)-3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (E)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (S)-(Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido(E)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (S)-(E)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (R)-(E)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido(S)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (R)-(E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (S)-(E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (R)-(E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;

Ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (S)-(E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 5 Ácido (R)-(E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (S)-(E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 10 Ácido (R)-(E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 15 Ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 20 Ácido (Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1, 2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 25 Ácido (Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;
 Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico; y
 30 Ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0020] Tal como se utiliza aquí, el término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

[0021] Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el término "alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de alquilo C₁₋₄ son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

[0022] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "haloalquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado, tal como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por halógeno. Ejemplos de haloalquilo C₁₋₄ incluyen clorometilo, fluoroetilo y trifluorometilo.

[0023] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "alcoxi C₁₋₄" y "alquiltio C₁₋₄" se refieren a un grupo alquilo recto o ramificado C₁₋₄ unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno o azufre, respectivamente.

[0024] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a un anillo monocíclico de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C₃₋₆ son el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo y el ciclohexilo.

[0025] El término "arilo" denota un anillo monocíclico aromático compuesto de 6 átomos de carbono o un sistema de anillos bicíclicos aromáticos compuesto de 10 átomos de carbono. Ejemplos de arilo son el fenilo, el naftilo y el azuleno.

[0026] El término "amino" se refiere a un grupo -NH₂. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "N-(alquil C₁₋₄)amino" y "N,N-di(alquil C₁₋₄)amino" se refieren a un grupo amino en el que uno o ambos átomos de hidrógeno, respectivamente, se sustituyen por un grupo alquilo recto o ramificado C₁₋₄. Ejemplos de N-(alquil C₁₋₄)amino incluyen metilamino, etilamino y terc-butilamino, y ejemplos de N,N-di-(alquil C₁₋₄)amino incluyen dimetilamino y dietilamino.

[0027] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "N-(aril-alquil C₁₋₄)amino" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo aril-alquilo C₁₋₄. Ejemplos de N-(aril-alquil C₁₋₄)amino son el bencilamino y el feniletilamino. El término "alquilcarbonilamino C₁₋₆" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆. Ejemplos de alcanoilamino C₁₋₆ incluyen acetilamino y terc-butilcarbonilamino. El término "alquiloilcarbonilamino C₁₋₄" se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo alquiloilcarbonilo C₁₋₄. Un ejemplo de alquiloilcarbonilamino C₁₋₄ es el terc-butoxicarbonilamino.

Los términos "alquilsulfonamido C₁₋₄" y "cicloalquilsulfonamido C₃₋₆" se refieren a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo alquilsulfonilo C₁₋₄ o un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, respectivamente.

[0028] Tal como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados para el uso farmacéutico humano y que son generalmente seguros, no tóxicos y ni biológicamente ni de otro modo indeseables.

[0029] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un valor o parámetro que incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "aproximadamente 20" incluye la descripción de "20". **[0029]** Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. En general, el término "aproximadamente" se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que están dentro del error experimental del valor indicado (por ejemplo, dentro del intervalo de confianza del 95% para la media) o dentro del 10% del valor indicado, el que sea mayor.

[0030] Los compuestos de 1,5-benzotiazepina y 1,2,5-benzotiadiazepina de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son inhibidores del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (inhibidores ASBT), del transportador hepático de ácidos biliares (inhibidores LBAT), o tanto del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio como del transportador hepático de ácidos biliares (inhibidores duales ASBT/LBAT). Por lo tanto, son útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones, trastornos y enfermedades en los que es deseable inhibir la circulación de ácidos biliares, como enfermedades cardiovasculares, trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y de la utilización de la glucosa, enfermedades gastrointestinales y enfermedades hepáticas.

[0031] Las enfermedades cardiovasculares y los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y de la utilización de la glucosa incluyen, entre otros, la hipercolesterolemia; la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2 las complicaciones de la diabetes, incluidas las cataratas, las enfermedades microvasculares y macrovasculares, la retinopatía, la neuropatía, la nefropatía y el retraso en la cicatrización de heridas, la isquemia tisular, el pie diabético, la arteriosclerosis, el infarto de miocardio, el síndrome coronario agudo, la angina de pecho inestable, la angina de pecho estable, el ictus, la enfermedad oclusiva arterial periférica, la cardiomiopatía, la insuficiencia cardíaca, los trastornos del ritmo cardíaco y la reestenosis vascular; enfermedades relacionadas con la diabetes, como resistencia a la insulina (alteración de la homeostasis de la glucosa), hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos o glicerol, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, incluida la hipertrigliceridemia, síndrome metabólico (síndrome X), aterosclerosis e hipertensión.

[0032] Las enfermedades y los trastornos gastrointestinales incluyen el estreñimiento (estreñimiento crónico, estreñimiento funcional, estreñimiento idiopático crónico (CIC), estreñimiento intermitente/espórádico, estreñimiento secundario a la diabetes mellitus, estreñimiento secundario a un accidente cerebrovascular, estreñimiento secundario a una enfermedad renal crónica, estreñimiento secundario a la esclerosis múltiple, estreñimiento secundario a la enfermedad de Parkinson, estreñimiento secundario a la esclerosis sistémica, estreñimiento inducido por fármacos, síndrome del intestino irritable con estreñimiento (IBS-C), síndrome del intestino irritable mixto (IBS-M), estreñimiento funcional pediátrico y estreñimiento inducido por opiáceos); enfermedad de Crohn; malabsorción primaria de ácidos biliares; síndrome del intestino irritable (IBS); enfermedad inflamatoria intestinal (IBD); inflamación ileal; y enfermedad por reflujo y sus complicaciones, como el esófago de Barrett, la esofagitis por reflujo biliar y la gastritis por reflujo biliar.

[0033] Una enfermedad hepática, tal como se define en el presente documento, es cualquier enfermedad del hígado y de los órganos relacionados con él, como el páncreas, la vena porta, el parénquima hepático, el árbol biliar intrahepático, el árbol biliar extrahepático y la vesícula biliar. En algunos casos, se trata de una enfermedad hepática dependiente de los ácidos biliares. Las enfermedades y trastornos hepáticos incluyen, entre otros, un trastorno metabólico hereditario del hígado; errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares; anomalías congénitas de las vías biliares; atresia biliar; atresia biliar post-Kasai; atresia biliar posttrasplante de hígado; hepatitis neonatal; colestasis neonatal; formas hereditarias de colestasis; xantomatosis cerebrotendinosa; un defecto secundario de la síntesis de BA; síndrome de Zellweger; enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística; deficiencia de alfa1-antitripsina; síndrome de Alagilles (ALGS); síndrome de Byler; un defecto primario de la síntesis de ácidos biliares (BA); colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), incluidas PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 y PFIC no especificada, PFIC post-desvío biliar y PFIC post-trasplante hepático; colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC), incluidas BRIC1, BRIC2 y BRIC no especificada, BRIC post-desvío biliar y BRIC post-trasplante hepático; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria (PBC); fibrosis hepática; enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD); esteatohepatitis no alcohólica (NASH); hipertensión portal; colestasis; colestasis del síndrome de Down; colestasis inducida por fármacos; colestasis intrahepática del embarazo (ictericia durante el embarazo); colestasis intrahepática; colestasis extrahepática; colestasis asociada a nutrición parenteral (PNAC); colestasis asociada a bajo contenido en fosfolípidos; síndrome de colestasis linfedematosa 1 (LCS1); colangitis esclerosante primaria (PSC); colangitis asociada a inmunoglobulina G4; colangitis biliar primaria; colelitiasis (cálculos biliares); litiasis biliar; coledocolitiasis; pancreatitis por cálculos biliares; enfermedad de Caroli; neoplasia maligna de las vías biliares; neoplasia maligna que causa obstrucción del árbol biliar; estenosis biliar; colangiopatía por AIDS; colangiopatía isquémica; prurito debido a colestasis o ictericia; pancreatitis; enfermedad hepática autoinmune crónica que provoca colestasis progresiva; esteatosis hepática; hepatitis alcohólica; hígado graso agudo; hígado graso del embarazo; Hepatitis inducida por fármacos; trastornos por sobrecarga de hierro; defecto congénito de la síntesis de ácidos biliares tipo 1 (defecto BAS tipo 1); lesión hepática inducida por fármacos (DILI); fibrosis hepática; fibrosis hepática congénita;

5 cirrosis hepática; histiocitosis de células de Langerhans (LCH); colangitis esclerosante por ictiosis neonatal (NISCH); protoporfiria eritropoyética (EPP); ductopenia idiopática del adulto (IAD); hepatitis neonatal idiopática (INH); insuficiencia no
10 no sindrómica de los conductos biliares interlobulares (NS PILBD); cirrosis infantil de los indios norteamericanos (NAIC); sarcoidosis hepática; amiloidosis; enterocolitis necrotizante; toxicidades causadas por ácidos biliares séricos, incluidas alteraciones del ritmo cardíaco (por ej.g., fibrilación auricular) en el contexto de un perfil anormal de ácidos biliares séricos, cardiomiopatía asociada a cirrosis hepática ("coleicardia") y atrofia muscular esquelética asociada a hepatopatía colestásica; hepatopatía poliquística; hepatitis vírica (incluidas hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D y hepatitis E); carcinoma hepatocelular (hepatoma); colangiocarcinoma; cánceres gastrointestinales relacionados con los ácidos biliares; y colestasis causada por tumores y neoplasias del hígado, del tracto biliar y del páncreas. Compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 **[0034]** Otras enfermedades que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL), enfermedad de retención de quilomicrones (CRD) o sitosterolemia; hipervitaminosis y osteopetrosis; hipertensión; hiperfiltración glomerular; poliquistosis renal (PKD), incluida la poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD) y la poliquistosis renal autosómica recesiva (ARPKD); y prurito de insuficiencia renal. Los compuestos también son útiles en la protección contra lesiones renales asociadas a enfermedades hepáticas o metabólicas.

20 **[0035]** El transporte de ácidos biliares en el cuerpo humano está controlado por la acción de los miembros de la familia SLC10 de proteínas transportadoras de solutos, en particular por el polipéptido cotransportador de Na⁺-taurocolato (NTCP, también llamado transportador hepático de ácidos biliares (LBAT); símbolo genético *SLC10A1*), que se expresa en la membrana sinusoidal de los hepatocitos, y por el transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT, también llamado transportador ileal de ácidos biliares (IBAT), ISBT, ABAT o NTCP2; símbolo genético *SLC10A2*), que se expresa en la membrana apical de los enterocitos ileales, las células del túbulo renal proximal, el epitelio biliar, los
25 colangiocitos grandes y las células epiteliales de la vesícula biliar. En el hígado, los ácidos biliares son extraídos eficazmente de la sangre portal por el transportador hepático de ácidos biliares (LBAT) y vuelven a secretar a través de la membrana canalicular por la bomba de exportación de sales biliares (BSEP; símbolo genético *ABCB11*). La reabsorción de ácidos biliares en el íleon corre a cargo del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT), donde se denomina comúnmente transportador ileal de ácidos biliares (IBAT). Tanto LBAT como ASBT funcionan como
30 cotransportadores electrogénicos de sodio-soluto que mueven dos o más iones Na⁺ por molécula de soluto.

35 **[0036]** Los xenobióticos y endobióticos, incluidos los ácidos biliares, son absorbidos por el hígado desde la sangre portal y secretados a la bilis por proteínas transportadoras distintas con especificidades de sustrato individualizadas. Los ácidos biliares conjugados con glicina y taurina existen en forma aniónica y son incapaces de atravesar las membranas por difusión, por lo que dependen completamente de las proteínas de transporte de membrana para entrar o salir del hepatocito (Kosters y Karpen, *Xenobiotica* 2008, vol. 38, p. 1043-1071). ASBT y LBAT prefieren las sales biliares conjugadas con glicina y taurina a sus homólogas no conjugadas y demuestran una mayor afinidad por las sales biliares dihidroxi que por las sales biliares trihidroxi. Aún no se han identificado sustratos no ácidos biliares para el ASBT, sin embargo, se ha descubierto que el LBAT también transporta una variedad de sulfatos esteroideos, hormonas y xenobióticos.

45 **[0037]** El LBAT no está tan caracterizado como el ASBT en términos de requisitos de inhibición de fármacos. Dong et al. han identificado fármacos aprobados por la FDA que inhiben el LBAT humano y han comparado los requisitos de inhibición del LBAT y ASBT. Se realizaron una serie de estudios de inhibición de LBAT con fármacos aprobados por la FDA, junto con el desarrollo iterativo de modelos computacionales. Los estudios de cribado identificaron 27 fármacos como nuevos inhibidores de LBAT, entre ellos irbesartán (K_i = 11,9 μM) y ezetimiba (K_i = 25,0 μM). El farmacóforo de características comunes indicaba que dos hidrófobos y un aceptor de enlace de hidrógeno eran importantes para la inhibición del LBAT. De los 72 fármacos analizados in vitro, un total de 31 fármacos inhibieron el LBAT, mientras que 51 fármacos (es decir, más de la mitad) inhibieron el ASBT. Por lo tanto, aunque hubo solapamiento de inhibidores, el ASBT fue inesperadamente más permisivo a la inhibición de fármacos que el LBAT, y esto puede estar relacionado con que el LBAT posee menos características farmacóforas (Dong et al., *Mol. Pharm.* 2013, vol. 10, p. 1008-1019).

55 **[0038]** Vaz et al. describen la identificación de la deficiencia de LBAT como un nuevo error innato del metabolismo con un fenotipo clínico relativamente leve. La identificación de la deficiencia de LBAT confirma que este transportador es el principal sistema de importación de sales biliares conjugadas al hígado, pero también indica que los transportadores auxiliares son capaces de sostener el ciclo enterohepático en su ausencia (Vaz et al., *Hepatology* 2015, vol. 61, p. 260-267). Estos resultados apoyan la hipótesis de que la inhibición del LBAT es un mecanismo de acción seguro, ya que los hepatocitos siguen teniendo la posibilidad de captar la cantidad necesaria de ácidos biliares.

60 **[0039]** Liu et al. describen la identificación de un nuevo tipo de hipercolanemia que se asocia con homocigosidad para la mutación p.Ser267Phe en *SLC10A1* (LBAT). La frecuencia alélica de esta mutación en el gen *SLC10A1* varía en las distintas poblaciones, dándose la mayor incidencia en el sur de China (8% y 12% en los chinos Han y Dai, respectivamente) y en Vietnam (11%). Se cree que esta hipercolanemia "oculta" afecta al 0,64% de la población Han del Sur, al 1,44% de la población china Dai y al 1,21% de la población vietnamita. También se observó un aumento de los niveles séricos de BA conjugada y no conjugada en los individuos homocigotos. Liu et al. sugieren que lo más probable es que este hallazgo se deba a una reducción del transporte de BA desde la circulación portal a los hepatocitos. Esto

apoya la hipótesis de que la función fisiológica de la circulación enterohepática no es solo reciclar los ácidos biliares, sino también eliminarlos de la circulación para lograr la homeostasis (Karpen y Dawson, *Hepatology* 2015, vol. 61, p. 24-27). Otra posibilidad es que el hígado sintetice mayores niveles de ácidos biliares para compensar la menor recirculación enterohepática en los portadores homocigotos. Como LBAT también transporta ácidos biliares no conjugados, el aumento de los ácidos biliares no conjugados en este estudio no fue sorprendente (Liu et al., *Scientific Reports* 2017, 7: 9214, p. 1-7).

[0040] Se ha descubierto que el LBAT está regulado a la baja en varias formas de lesión hepática colestásica y colestasis, mientras que se ha descubierto que el ASBT está regulado a la baja en una variedad de trastornos gastrointestinales como la enfermedad de Crohn, la malabsorción primaria de ácidos biliares, la enfermedad inflamatoria intestinal y la inflamación ileal, pero regulada al alza en la colestasis. El LBAT también funciona como receptor celular para la entrada viral del virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis D (VHD), que a su vez es la principal causa de enfermedad hepática y carcinoma hepatocelular.

[0041] La inhibición de ASBT se ha investigado para disminuir los niveles plasmáticos de colesterol y mejorar la resistencia a la insulina, así como para aliviar la carga hepática de ácidos biliares en la enfermedad hepática colestásica. Además, se ha descubierto que la inhibición del ASBT restablece los niveles de insulina y la normoglucemia, lo que establece la inhibición del ASBT como un tratamiento prometedor para la diabetes mellitus de tipo 2. Los inhibidores del ASBT también se utilizan para el tratamiento del estreñimiento funcional.

[0042] Como el ASBT se expresa predominantemente en el íleon (donde a menudo se denomina IBAT), no es necesario que los inhibidores del ASBT estén disponibles sistémicamente. Por otra parte, el ASBT también se expresa en las células del túbulo proximal de los riñones. Por lo tanto, los inhibidores del ASBT disponibles por vía sistémica también pueden inhibir la recaptación de ácidos biliares en los riñones. Se cree que esto conduciría a un aumento de los niveles de ácidos biliares en la orina y a una mayor eliminación de ácidos biliares del organismo a través de la orina. Por lo tanto, se espera que los inhibidores del ASBT disponibles sistémicamente que ejercen su efecto no sólo en el íleon sino también en los riñones produzcan una mayor reducción de los niveles de ácidos biliares que los inhibidores del ASBT no disponibles sistémicamente que sólo ejercen su efecto en el íleon.

[0043] Los compuestos que tienen una elevada potencia inhibidora del ASBT son especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades hepáticas que causan colestasis, como la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), el síndrome de Alagilles, la atresia biliar y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[0044] La atresia biliar es una enfermedad hepática pediátrica rara que implica una obstrucción parcial o total (o incluso ausencia) de grandes conductos biliares. Esta obstrucción o ausencia provoca colestasis que conduce a la acumulación de ácidos biliares que dañan el hígado. En algunas realizaciones, la acumulación de ácidos biliares se produce en el árbol biliar extrahepático. En algunas realizaciones, la acumulación de ácidos biliares se produce en el árbol biliar intrahepático. El tratamiento estándar actual es el procedimiento Kasai, una intervención quirúrgica que extirpa los conductos biliares obstruidos y conecta directamente una porción del intestino delgado con el hígado. Actualmente no existen tratamientos farmacológicos aprobados para este trastorno.

[0045] Se proporciona aquí un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la atresia biliar. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido sometido al procedimiento Kasai antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se administra al sujeto un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de someterlo al procedimiento Kasai. En algunas realizaciones, el tratamiento de la atresia biliar disminuye el nivel de ácidos biliares séricos en el sujeto. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares séricos se determina mediante, por ejemplo, un ensayo enzimático ELISA o los ensayos para la medición de ácidos biliares totales descritos en Danese et al., *PLoS One*. 2017, vol. 12(6): e0179200. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares séricos puede disminuir, por ejemplo, del 10% al 40%, del 20% al 50%, del 30% al 60%, del 40% al 70%, del 50% al 80%, o en más del 90% del nivel de ácidos biliares séricos antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el tratamiento de la atresia biliar incluye el tratamiento del prurito.

[0046] La PFIC es un trastorno genético raro que se estima que afecta a uno de cada 50.000 a 100.000 niños nacidos en todo el mundo y causa una enfermedad hepática progresiva y potencialmente mortal.

[0047] Una manifestación de la PFIC es el prurito, que a menudo resulta en una calidad de vida gravemente disminuida. En algunos casos, la PFIC provoca cirrosis e insuficiencia hepática. Las terapias actuales incluyen la Derivación Biliar Externa Parcial (DEBP) y el trasplante de hígado; sin embargo, estas opciones pueden conllevar un riesgo sustancial de complicaciones posquirúrgicas, así como problemas psicológicos y sociales.

[0048] Se han identificado tres defectos genéticos alternativos que se correlacionan con tres subtipos distintos de PFIC conocidos como tipos 1, 2 y 3:

La PFIC, tipo 1, a veces denominada "enfermedad de Byler", está causada por una secreción biliar deficiente debida a mutaciones en el gen ATP8B1, que codifica una proteína que ayuda a mantener un equilibrio adecuado de grasas

conocidas como fosfolípidos en las membranas celulares de los conductos biliares. Un desequilibrio en estos fosfolípidos se asocia con colestasis y ácidos biliares elevados en el hígado. Los sujetos afectados por PFIC, tipo 1 suelen desarrollar colestasis en los primeros meses de vida y, en ausencia de tratamiento quirúrgico, progresan a cirrosis y hepatopatía terminal antes de finalizar la primera década de vida.

La PFIC tipo 2, a veces denominada "síndrome de Byler", está causada por un deterioro de la secreción de sales biliares debido a mutaciones en el gen ABCB11, que codifica una proteína, conocida como bomba de exportación de sales biliares, que desplaza los ácidos biliares fuera del hígado. Los sujetos con PFIC, tipo 2 suelen desarrollar insuficiencia hepática en los primeros años de vida y tienen un mayor riesgo de desarrollar un tipo de cáncer de hígado conocido como carcinoma hepatocelular.

La PFIC tipo 3, que suele presentarse en los primeros años de la infancia con colestasis progresiva, está causada por mutaciones en el gen ABCB4, que codifica un transportador que desplaza los fosfolípidos a través de las membranas celulares.

[0049] Además, se ha propuesto que las mutaciones de los genes TJP2, NR1H4 o Myo5b son causas de la PFIC. Además, algunos sujetos con PFIC no presentan una mutación en ninguno de los genes ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 o Myo5b. En estos casos, se desconoce la causa de la afección.

[0050] Las mutaciones ejemplares del gen ATP8B1 o de la proteína resultante se enumeran en las Tablas 2 y 3, con numeración basada en la proteína ATP8B1 humana de tipo salvaje (por ejemplo, SEQ ID N°: 1) o gen (por ejemplo, SEQ ID N°: 2). Las mutaciones ejemplares del gen ABCB11 o de la proteína resultante se enumeran en las Tablas 4 y 5, con numeración basada en la proteína ABCB11 humana de tipo salvaje (por ejemplo, SEQ ID N°: 3) o gen (por ejemplo, SEQ ID N°: 4).

[0051] Como pueden apreciar los expertos en la materia, una posición de aminoácido en una secuencia de proteína de referencia que corresponde a una posición de aminoácido específica en SEQ ID N°: 1 ó 3 puede determinarse alineando la secuencia de la proteína de referencia con SEQ ID N°: 1 ó 3 (por ejemplo, utilizando un programa informático como ClustalW2). Los cambios en estos residuos (denominados en el presente documento "mutaciones") pueden incluir sustituciones simples o múltiples de aminoácidos, inserciones dentro de las secuencias o flanqueándolas, y deleciones dentro de las secuencias o flanqueándolas. Como pueden apreciar los expertos en la materia, una posición de nucleótidos en una secuencia genética de referencia que corresponde a una posición de nucleótidos específica en SEQ ID N°: 2 ó 4 puede determinarse alineando la secuencia del gen de referencia con SEQ ID N°: 2 ó 4 (por ejemplo, utilizando un programa informático como ClustalW2). Los cambios en estos residuos (denominados en el presente documento "mutaciones") pueden incluir sustituciones simples o múltiples de nucleótidos, inserciones dentro de las secuencias o flanqueándolas, y deleciones dentro de las secuencias o flanqueándolas. Véase también Kooistra, et al., "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database", Nucleic Acids Res. 2016, vol. 44, n.º D1, pp. D365-D371.

Secuencia proteica canónica de ATP8B1 (SEQ ID N°: 1) - Uniprot ID O43520

```
MSTERDSETT FDSDSQPNDE VVPYSDDETE DELDDQGS AV EPEQNRVNRE AEENREPFRK
ECTWQVKAND RKYHEQPHFM NTKFLCIKES KYANNAIKTY KYNAFTFIPM NLFEQFKRAA
NLYFLALLIL QAVPQISTLA WYTTLVPLLV VLGVTAIKDL VDDVARHKMD KEINNRTCEV
IKDGRFKVAK WKEIQVG DVI RLKKNDFVPA DILLSSSEP NSLCYVETAE LDGETNLKFK
MSLEITDQYL QREDTLATFD GFIECEEPNN RLDKFTGTLF WRNTSFPLDA DKILLRGCVI
RNTDFCHGLV IFAGADTKIM KNSGKTRFKR TKIDYLMNYM VYTIFVVLIL LSAGLAIGHA
YWEAQVGNSS WYLYDGEDDT PSYRGFLIFW GYIIVLNTMV PISLYVSVEV IRLGQSHFIN
WDLQMYAAEK DTPAKARTTT LNEQLGQIHY IFSDKTGTLT QNIMTFKKCC INGQIYGDHR
DASQHNHNKI EQVDFSWNTY ADGKLAFYDH YLIEQIQSGK EPEVRQFFFL LAVCHTVMVD
RTDGQLNYQA ASPDEGALVN AARNFGFAFL ARTQNTITIS ELGTERTYNV LAILDFNSDR
KRMSIIVRTP EGNIKLYCKG ADTVIYERLH RMNPTKQETQ DALDIFANET LRTLCLCYKE
IEEKEFTAWN KKFMAASVAS TNRDEALDKV YEEIEKDLIL LGATAIEDKL QDGV PETISK
LAKADIKI WV LTGDKKETAE NIGFACELLT EDTTICYGED INSLHARME NQRNRGGVYA
KFAPPVQESF FPPGGNRALI ITGSWLNEIL LEKKTKRNKI LKLKFPRTTE ERRMRTQSKR
RLEAKKEQRQ KNFVDLACEC SAVICCRVTP KQKAMVVDLV KRYKKAITLA IGDGANDVNM
IKTAHIGVGI SGQEGMQAVM SSDYSFAQFR YLQRLLLVHG RWSYIRMCKF LRYFFYKNFA
FTLVHFWYSF FNGYSAQTAY EDWFITLYNV LYTSLPVLLM GLLDQDVSDK LSLRFPGLYI
VGQRDLLFNY KRFFVSL LHG VLTSMILFFI PLGAYLQTVG QDGEAPSDYQ SFAVTIASAL
VITVNFQIGL DTSYWTFVNA FSIFGSIALY FGIMFDFHSA GIHVLFPSAF QFTGTASNAL
RQPYIWL TII LAVAVCLLPV VAIRFLSMTI WPSESDKI QK HRKRLKAE EQ WQRRQQVFRR
GVSTRRSAYA FSHQRGYADL ISSGRSIRKK RSPLDAIVAD GTA EYRRTGD S
```

Secuencia canónica de ADN para ATP8B1 (SEQ ID N°: 2)

```

ATG AGT ACA GAA AGA GAC TCA GAA ACG ACA TTT GAC GAG GAT TCT CAG CCT
AAT GAC GAA GTG GTT CCC TAC AGT GAT GAT GAA ACA GAA GAT GAA CTT GAT
GAC CAG GGG TCT GCT GTT GAA CCA GAA CAA AAC CGA GTC AAC AGG GAA GCA
GAG GAG AAC CGG GAG CCA TTC AGA AAA GAA TGT ACA TGG CAA GTC AAA GCA
AAC GAT CGC AAG TAC CAC GAA CAA CCT CAC TTT ATG AAC ACA AAA TTC TTG
TGT ATT AAG GAG AGT AAA TAT GCG AAT AAT GCA ATT AAA ACA TAC AAG TAC
AAC GCA TTT ACC TTT ATA CCA ATG AAT CTG TTT GAG CAG TTT AAG AGA GCA
GCC AAT TTA TAT TTC CTG GCT CTT CTT ATC TTA CAG GCA GTT CCT CAA ATC
TCT ACC CTG GCT TGG TAC ACC ACA CTA GTG CCC CTG CTT GTG GTG CTG GGC
GTC ACT GCA ATC AAA GAC CTG GTG GAC GAT GTG GCT CGC CAT AAA ATG GAT
AAG GAA ATC AAC AAT AGG ACG TGT GAA GTC ATT AAG GAT GGC AGG TTC AAA
GTT GCT AAG TGG AAA GAA ATT CAA GTT GGA GAC GTC ATT CGT CTG AAA AAA
AAT GAT TTT GTT CCA GCT GAC ATT CTC CTG CTG TCT AGC TCT GAG CCT AAC
AGC CTC TGC TAT GTG GAA ACA GCA GAA CTG GAT GGA GAA ACC AAT TTA AAA
TTT AAG ATG TCA CTT GAA ATC ACA GAC CAG TAC CTC CAA AGA GAA GAT ACA
TTG GCT ACA TTT GAT GGT TTT ATT GAA TGT GAA GAA CCC AAT AAC AGA CTA
GAT AAG TTT ACA GGA ACA CTA TTT TGG AGA AAC ACA AGT TTT CCT TTG GAT
GCT GAT AAA ATT TTG TTA CGT GGC TGT GTA ATT AGG AAC ACC GAT TTC TGC
CAC GGC TTA GTC ATT TTT GCA GGT GCT GAC ACT AAA ATA ATG AAG AAT AGT
GGG AAA ACC AGA TTT AAA AGA ACT AAA ATT GAT TAC TTG ATG AAC TAC ATG
GTT TAC ACG ATC TTT GTT GTT CTT ATT CTG CTT TCT GCT GGT CTT GCC ATC
GGC CAT GCT TAT TGG GAA GCA CAG GTG GGC AAT TCC TCT TGG TAC CTC TAT
GAT GGA GAA GAC GAT ACA CCC TCC TAC CGT GGA TTC CTC ATT TTC TGG GGC
TAT ATC ATT GTT CTC AAC ACC ATG GTA CCC ATC TCT CTC TAT GTC AGC GTG

```

ES 2 973 549 T3

GAA GTG ATT CGT CTT GGA CAG AGT CAC TTC ATC AAC TGG GAC CTG CAA ATG
 TAC TAT GCT GAG AAG GAC ACA CCC GCA AAA GCT AGA ACC ACC ACA CTC AAT
 GAA CAG CTC GGG CAG ATC CAT TAT ATC TTC TCT GAT AAG ACG GGG ACA CTC
 ACA CAA AAT ATC ATG ACC TTT AAA AAG TGC TGT ATC AAC GGG CAG ATA TAT
 GGG GAC CAT CGG GAT GCC TCT CAA CAC AAC CAC AAC AAA ATA GAG CAA GTT
 GAT TTT AGC TGG AAT ACA TAT GCT GAT GGG AAG CTT GCA TTT TAT GAC CAC
 TAT CTT ATT GAG CAA ATC CAG TCA GGG AAA GAG CCA GAA GTA CGA CAG TTC
 TTC TTC TTG CTC GCA GTT TGC CAC ACA GTC ATG GTG GAT AGG ACT GAT GGT
 CAG CTC AAC TAC CAG GCA GCC TCT CCC GAT GAA GGT GCC CTG GTA AAC GCT
 GCC AGG AAC TTT GGC TTT GCC TTC CTC GCC AGG ACC CAG AAC ACC ATC ACC
 ATC AGT GAA CTG GGC ACT GAA AGG ACT TAC AAT GTT CTT GCC ATT TTG GAC
 TTC AAC AGT GAC CGG AAG CGA ATG TCT ATC ATT GTA AGA ACC CCA GAA GGC
 AAT ATC AAG CTT TAC TGT AAA GGT GCT GAC ACT GTT ATT TAT GAA CGG TTA
 CAT CGA ATG AAT CCT ACT AAG CAA GAA ACA CAG GAT GCC CTG GAT ATC TTT
 GCA AAT GAA ACT CTT AGA ACC CTA TGC CTT TGC TAC AAG GAA ATT GAA GAA
 AAA GAA TTT ACA GAA TGG AAT AAA AAG TTT ATG GCT GCC AGT GTG GCC TCC
 ACC AAC CGG GAC GAA GCT CTG GAT AAA GTA TAT GAG GAG ATT GAA AAA GAC
 TTA ATT CTC CTG GGA GCT ACA GCT ATT GAA GAC AAG CTA CAG GAT GGA GTT
 CCA GAA ACC ATT TCA AAA CTT GCA AAA GCT GAC ATT AAG ATC TGG GTG CTT
 ACT GGA GAC AAA AAG GAA ACT GCT GAA AAT ATA GGA TTT GCT TGT GAA CTT
 CTG ACT GAA GAC ACC ACC ATC TGC TAT GGG GAG GAT ATT AAT TCT CTT CTT
 CAT GCA AGG ATG GAA AAC CAG AGG AAT AGA GGT GGC GTC TAC GCA AAG TTT
 GCA CCT CCT GTG CAG GAA TCT TTT TTT CCA CCC GGT GGA AAC CGT GCC TTA
 ATC ATC ACT GGT TCT TGG TTG AAT GAA ATT CTT CTC GAG AAA AAG ACC AAG
 AGA AAT AAG ATT CTG AAG CTG AAG TTC CCA AGA ACA GAA GAA GAA AGA CGG
 ATG CGG ACC CAA AGT AAA AGG AGG CTA GAA GCT AAG AAA GAG CAG CGG CAG
 AAA AAC TTT GTG GAC CTG GCC TGC GAG TGC AGC GCA GTC ATC TGC TGC CGC
 GTC ACC CCC AAG CAG AAG GCC ATG GTG GTG GAC CTG GTG AAG AGG TAC AAG
 AAA GCC ATC ACG CTG GCC ATC GGA GAT GGG GCC AAT GAC GTG AAC ATG ATC
 AAA ACT GCC CAC ATT GGC GTT GGA ATA AGT GGA CAA GAA GGA ATG CAA GCT
 GTC ATG TCG AGT GAC TAT TCC TTT GCT CAG TTC CGA TAT CTG CAG AGG CTA
 CTG CTG GTG CAT GGC CGA TGG TCT TAC ATA AGG ATG TGC AAG TTC CTA CGA
 TAC TTC TTT TAC AAA AAC TTT GCC TTT ACT TTG GTT CAT TTC TGG TAC TCC
 TTC TTC AAT GGC TAC TCT GCG CAG ACT GCA TAC GAG GAT TGG TTC ATC ACC
 CTC TAC AAC GTG CTG TAC ACC AGC CTG CCC GTG CTC CTC ATG GGG CTG CTC
 GAC CAG GAT GTG AGT GAC AAA CTG AGC CTC CGA TTC CCT GGG TTA TAC ATA
 GTG GGA CAA AGA GAC TTA CTA TTC AAC TAT AAG AGA TTC TTT GTA AGC TTG
 TTG CAT GGG GTC CTA ACA TCG ATG ATC CTC TTC TTC ATA CCT CTT GGA GCT
 TAT CTG CAA ACC GTA GGG CAG GAT GGA GAG GCA CCT TCC GAC TAC CAG TCT
 TTT GCC GTC ACC ATT GCC TCT GCT CTT GTA ATA ACA GTC AAT TTC CAG ATT
 GGC TTG GAT ACT TCT TAT TGG ACT TTT GTG AAT GCT TTT TCA ATT TTT GGA
 AGC ATT GCA CTT TAT TTT GGC ATC ATG TTT GAC TTT CAT AGT GCT GGA ATA
 CAT GTT CTC TTT CCA TCT GCA TTT CAA TTT ACA GGC ACA GCT TCA AAC GCT
 CTG AGA CAG CCA TAC ATT TGG TTA ACT ATC ATC CTG GCT GTT GCT GTG TGC
 TTA CTA CCC GTC GTT GCC ATT CGA TTC CTG TCA ATG ACC ATC TGG CCA TCA
 GAA AGT GAT AAG ATC CAG AAG CAT CGC AAG CGG TTG AAG GCG GAG GAG CAG
 TGG CAG CGA CGG CAG CAG GTG TTC CGC CGG GGC GTG TCA ACG CGG CGC TCG
 GCC TAC GCC TTC TCG CAC CAG CGG GGC TAC GCG GAC CTC ATC TCC TCC GGG
 CGC AGC ATC CGC AAG AAG CGC TCG CCG CTT GAT GCC ATC GTG GCG GAT GGC
 ACC GCG GAG TAC AGG CGC ACC GGG GAC AGC TGA

Tabla 2. Mutaciones ejemplares de ATP8B1

Posición del aminoácido 3 (p. ej., T3K) ²⁷
Posición del aminoácido 23 (p. ej., P23L) ⁵
Posición del aminoácido 45 (p. ej., N45T) ^{5,8,9}
Posición del aminoácido 46 (p. ej., R46X) ^{A,25}
Posición del aminoácido 62 (p. ej., C62R) ²⁸
Posición del aminoácido 63 (p. ej., T63T) ⁴¹
Posición del aminoácido 70 (p. ej., D70N) ^{1,6}
Posición del aminoácido 71 (p. ej., R71H) ⁴³
Posición del aminoácido 78 (p. ej., H78Q) ¹⁵
Posición del aminoácido 82 (p. ej., T82T) ⁴¹
Posición del aminoácido 92 (p. ej., Y92Y) ⁴¹

Posición del aminoácido 93 (p. ej., A93A) ⁶
Posición del aminoácido 96 (p. ej., A96G) ²⁷
Posición del aminoácido 114 (p. ej., E114Q) ⁸
Posición del aminoácido 127 (p. ej., L127P ⁸ , L127V ³⁵)
Posición del aminoácido 177 (p. ej., T177T) ⁶
Posición del aminoácido 179 (p. ej., E179X) ²⁸
Δ Posición de los aminoácidos 185-282 ⁴⁴
Posición del aminoácido 197 (p. ej., G197Lfs*10) ²²
Posición del aminoácido 201 (p. ej., R201S ²⁷ , R201H ³⁵)
Posición del aminoácido 203 (p. ej., K203E ^{8,9} , K203R ⁹ , K203fs ²⁵)
Posición del aminoácido 205 (p. ej., N205fs ⁸ , N205Kfs*2 ³⁵)
Posición del aminoácido 209 (p. ej., P209T) ⁸
Posición del aminoácido 217 (p. ej., S217N) ⁴³
Posición del aminoácido 232 (p. ej., D232D) ³⁵
Posición del aminoácido 233 (p. ej., G233R) ³⁸
Posición del aminoácido 243 (p. ej., L243fs*28) ²³
Posición del aminoácido 265 (p. ej., C265R) ²⁵
Posición del aminoácido 271 (p. ej., R271X ¹³ , R271R ³⁰)
Posición del aminoácido 288 (p. ej., L288S) ⁸
Posición del aminoácido 294 (p. ej., L294S) ⁴⁰
Posición del aminoácido 296 (p. ej., R296C) ¹¹
Posición del aminoácido 305 (p. ej., F305I) ²⁸
Posición del aminoácido 306 (p. ej., C306R) ²³
Posición del aminoácido 307 (p. ej., H307L) ²⁵
Posición del aminoácido 308 (p. ej., G308V ¹ , G308D ⁸ , G308S ³⁵)
Posición del aminoácido 314 (p. ej., G314S) ¹³
Posición del aminoácido 320 (p. ej., M320Vfs*13) ¹¹
Posición del aminoácido 337 (p. ej., M337R) ¹⁸
Posición del aminoácido 338 (p. ej., N338K) ¹⁸
Posición del aminoácido 340 (p. ej., M340V) ¹⁸
Posición del aminoácido 344 (p. ej., I344F) ^{6,20}
Posición del aminoácido 349 (p. ej., I349T) ⁴¹
Posición del aminoácido 358 (p. ej., G358R) ²⁸
Posición del aminoácido 367 (p. ej., G367G) ⁴¹
Posición del aminoácido 368 (p. ej., N368D) ⁴¹

Posición del aminoácido 393 (p. ej., I393V) ²⁷
Posición del aminoácido 403 (p. ej., S403Y) ⁶
Posición del aminoácido 407 (p. ej., S407N) ⁴⁰
Posición del aminoácido 412 (p. ej., R412P) ⁶
Posición del aminoácido 415 (p. ej., Q415R) ²⁷
Posición del aminoácido 422 (p. ej., D422H) ³⁵
Posición del aminoácido 429 (p. ej., E429A) ⁶
Posición del aminoácido 446 (p. ej., G446R) ^{4,11}
Posición del aminoácido 453 (p. ej., S453Y) ⁶
Posición del aminoácido 454 (p. ej., D454G) ⁶
Posición del aminoácido 455 (p. ej., K455N) ⁴³
Posición del aminoácido 456 (p. ej., T456M ^{3,6} , T456K ³⁵)
Posición del aminoácido 457 (p. ej., G457G ⁶ , G457fs*6 ³⁵)
Posición del aminoácido 469 (p. ej., C469G) ⁴¹
Posición del aminoácido 478 (p. ej., H478H) ⁴¹
Posición del aminoácido 500 (p. ej., Y500H) ⁶
Posición del aminoácido 525 (p. ej., R525X) ⁴
Δ Posición del aminoácido 529 ⁶
Posición del aminoácido 535 (p. ej., H535L ⁶ , H535N ⁴¹)
Posición del aminoácido 553 (p. ej., P553P) ⁴³
Posición del aminoácido 554 (p. ej., D554N ^{1,6} , D554A ³⁵)
Δ Posición de los aminoácidos 556-628 ⁴⁴
Δ Posición de los aminoácidos 559-563 ³⁵
Posición del aminoácido 570 (p. ej., L570L) ⁴¹
Posición del aminoácido 577 (p. ej., I577V) ¹⁹
Posición del aminoácido 581 (p. ej., E581K) ³⁵
Posición de los aminoácidos 554 y 581 (p. ej., D554A+E581K) ³⁵
Posición del aminoácido 585 (p. ej., E585X) ²¹
Posición del aminoácido 600 (p. ej., R600W ^{2,4} , R600Q ⁵)
Posición del aminoácido 602 (p. ej., R602X) ^{2,6}
Posición del aminoácido 628 (p. ej., R628W) ⁶
Posición del aminoácido 631 (p. ej., R631Q) ²⁸
Δ Posición de los aminoácidos 645-699 ⁴
Posición del aminoácido 661 (p. ej., I661T) ^{1,4,6}
Posición del aminoácido 665 (p. ej., E665X) ^{4,6}

Posición del aminoácido 672 (p. ej., K672fs ⁶ , K672Vfs*1 ⁵⁶)
Posición del aminoácido 674 (p. ej., M674T) ¹³
Posición de los aminoácidos 78 y 674 (p. ej., H78Q/M674T) ¹³
Posición del aminoácido 684 (p. ej., D684D) ⁴¹
Posición del aminoácido 688 (p. ej., D688G) ⁶
Posición del aminoácido 694 (p. ej., I694T ⁶ , I694N ¹⁷)
Posición del aminoácido 695 (p. ej., E695K) ²⁷
Posición del aminoácido 709 (p. ej., K709fs ⁶ , K709Qfs*41 ¹³)
Posición del aminoácido 717 (p. ej., T717N) ⁴
Posición del aminoácido 733 (p. ej., G733R) ⁶
Posición del aminoácido 757 (p. ej., Y757X) ⁴
Posición del aminoácido 749 (p. ej., L749P) ²¹
Posición del aminoácido 792 (p. ej., P792fs) ⁶
Δ Posición del aminoácido 795-797 ⁶
Posición del aminoácido 809 (p. ej., I809L) ²⁷
Posición del aminoácido 814 (p. ej., K814N) ²⁸
Posición del aminoácido 833 (p. ej., R833Q ²⁷ , R833W ⁴¹)
Posición del aminoácido 835 (p. ej., K835Rfs*36) ²⁵
Posición del aminoácido 845 (p. ej., K845fs) ²⁵
Posición del aminoácido 849 (p. ej., R849Q) ²⁴
Posición del aminoácido 853 (p. ej., F853S, F853fs) ⁶
Posición del aminoácido 867 (p. ej., R867C ¹ , R867fs ⁶ , R867H ²³)
Posición del aminoácido 885 (p. ej., K885T) ⁴¹
Posición del aminoácido 888 (p. ej., T888T) ⁴¹
Posición del aminoácido 892 (p. ej., G892R) ⁶
Posición del aminoácido 912 (p. ej., G912R) ³⁵
Posición del aminoácido 921 (p. ej., S921S) ⁴¹
Posición del aminoácido 924 (p. ej., Y924C) ²⁸
Posición del aminoácido 930 (p. ej., R930X ⁶ , R930Q ²⁸)
Posición del aminoácido 941 (p. ej., R941X) ³⁵
Posición del aminoácido 946 (p. ej., R946T) ⁴¹
Posición del aminoácido 952 (p. ej., R952Q ^{5,9,15} , R952X ⁶)
Posición del aminoácido 958 (p. ej., N958fs) ⁶
POSICIÓN DEL AMINOÁCIDO 960 (p. ej., A960A) ⁴¹
Δ POSICIÓN DEL AMINOÁCIDO 971 ⁴³

POSICIÓN DEL AMINOÁCIDO 976 (p. ej., A976E ⁴¹ , A976A ⁴³)
POSICIÓN DEL AMINOÁCIDO 981 (p. ej., E981K) ²⁰
Posición del aminoácido 994 (p. ej., S994R) ⁴
Posición del aminoácido 1011 (p. ej., L1011fs*18) ³³
Posición del aminoácido 1012 (p. ej., S1012I) ¹⁰
Posición del aminoácido 1014 (p. ej., R1014X) ^{6,11}
Posición del aminoácido 1015 (p. ej., F1015L) ²⁷
Posición del aminoácido 1023 (p. ej., Q1023fs) ⁶
Posición del aminoácido 1040 (p. ej., G1040R) ^{1,6}
Posición del aminoácido 1044 (p. ej., S0144L) ³⁴
Posición del aminoácido 1047 (p. ej., L1047fs) ⁶
Posición del aminoácido 1050 (p. ej., I1050K) ³¹
Posición del aminoácido 1052 (p. ej., L1052R) ²⁸
Posición del aminoácido 1095 (p. ej., W1095X) ¹¹
Posición del aminoácido 1098 (p. ej., V1098X) ³⁵
Posición del aminoácido 1131 (p. ej., Q1131X) ⁴⁴
Posición del aminoácido 1142 (p. ej., A1142Tfs*35) ⁴³
Posición del aminoácido 1144 (p. ej., Y1144Y) ⁴³
Posición del aminoácido 1150 (p. ej., I1150T) ⁴¹
Posición del aminoácido 1152 (p. ej., A1152T) ³⁰
Posición del aminoácido 1159 (p. ej., P1159P) ^{25,43}
Posición del aminoácido 1164 (p. ej., R1164X) ⁶
Posición del aminoácido 1193 (p. ej., R1193fs*39) ³³
Posición del aminoácido 1197 (p. ej., V1197L) ⁴¹
Posición del aminoácido 1208 (p. ej., A1208fs) ⁶
Posición del aminoácido 1209 (p. ej., Y1209Lfs*28) ⁴
Posición del aminoácido 1211 (p. ej., F1211L) ²⁷
Posición del aminoácido 1219 (p. ej., D1219H ⁶ , D1219G ²⁷)
Posición del aminoácido 1223 (p. ej., S1223S) ⁴¹
Posición del aminoácido 1233 (p. ej., P1233P) ⁴¹
Posición del aminoácido 1241 (p. ej., G1241fs) ⁶
Posición del aminoácido 1248 (p. ej., T1248T) ⁴³
Mutación del lugar de corte IVS3+1...+3delGTG ⁶
Mutación del lugar de corte IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ^{17,25}

Mutación del lugar de corte IVS8+1G>T ⁸
IVS9-G>A ²⁸
IVS12+1G>A ²⁸
Mutación del lugar de corte IVS17-1G>A ⁸
Mutación del lugar de corte IVS18+2T>C ⁸
Mutación del lugar de corte IVS20-4CT>AA
Mutación del lugar de corte IVS21+5G>A ⁸
Mutación del lugar de corte IVS23-3C>A ⁸
Mutación del lugar de corte IVS26+2T>A ⁸
g.24774-42062del ⁴
c.-4C>G ⁴¹
c.145C>T ¹²
c.181-72G>A ⁹
c.182-5T>A ⁴¹
c.182-72G>A ⁴¹
c.246A>G ⁹
c.239G>A ³⁹
c.279+1_279+3delGTG ⁴⁶
c.280-2A>G ⁴⁶
c.625_62715delinsACAGTAAT ⁴⁶
c.554+122C>T ⁹
c.555-3T>C ²⁷
c.625+5 G>T ⁴
Posición del aminoácido 209 (p. ej., P209T) y c.625+5 G>T ⁴
c.628-30G>A ⁴¹
c.628-31C>T ⁴¹
c.698+1G>T ⁴⁶
c.698+20C>T ⁴¹
c.782-1G>A ⁴⁶
c.782-34G>A ⁴¹
Δ795-797 ⁴⁶
c.782-1G>A ⁴
c.852A>C ²⁷
c.941-1G>A ⁴⁶
c.1014C>T ⁹

c.1029+35G>A ⁹
c.1221-8C.G ⁴¹
1226delA ¹⁶
c.1429+1G>A ⁴⁶
c.1429+2T>G ¹³
c.1429+49G>A ⁴¹
c.1430-42A>G ⁴¹
c.1493T>C ¹²
c.1587_1589delCTT ⁴⁶
c.1630+2T>G ²⁷
c.1631-10T>A ⁴¹
c.1637-37T>C ⁴¹
1660 G>A ¹⁴
1798 C>T ¹⁴
1799 G>A ¹⁴
c.1819-39_41delAA ⁹
c.1819+1G>A ⁴¹
c.1820-27G>A ⁴¹
c.1918+8C>T ²⁷
c.1933-1G>AK46
c.2097+2T>C ³²
c.2097+60T>G ⁴¹
c.2097+89T>C ⁴¹
c.2097+97T>G ⁴¹
c.2210-114T>C ⁹
2210delA ¹⁶
c.2210-45_50dupATAAAA ⁹
c.2285+29C.T ⁴¹
c.2285+32A>G ⁴¹
c.2286-4_2286-3delinsAA ⁴⁶
c.2418+5G>A ⁴⁶
c.2707+3G>C ²⁷
c.2707+9T>G ⁴¹
c.2707+43A>G ⁴¹
c.2709-59T>C ⁴³

c.2931+9A>G ⁴¹
c.2931+59T>A ⁴¹
c.2932-3C>A ³⁸
c.2932+59T>A ³
c.2937A>C ²⁷
c.3016-9C>A ³¹
c.3033-3034del ¹⁹
3122delTCCTA/ insACATCGATGTTGATGTTAGG ⁴⁵
9318 G>A ¹⁴
c.3400+2T>A ⁴⁶
c.3401-175C>T ⁹
c.3401-167C>T ⁹
c.3401-108C>T ⁹
c.3531+8G>T ^{3,15}
c.3532-15C>T ⁹
Δ Fe ex 15 ⁴
Ex1_Ex13del ⁸
Ex2_Ex6del ³⁸
Ex12_Ex14del ²⁷
Exón omitido 24 ⁴⁵
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.*11C>T ⁴¹
c.*1101 + 366G > A ⁷
g.92918del565 ³¹
Exón que precede GC 16 (p. ej., que da como resultado la delección de 4 bp) ⁴²
Desplazamiento del marco desde el extremo 5' del exón 16 ⁴²
delección de 5' 1,4 kb ⁴⁶

Tabla 3. Mutaciones seleccionadas de ATP8B1 asociadas con PFIC-1

Posición del aminoácido 23 (p. ej., P23L) ⁵
Posición del aminoácido 78 (p. ej., H78Q) ¹⁹
Posición del aminoácido 93 (p. ej., A93A) ⁸
Posición del aminoácido 96 (p. ej., A96G) ²⁷

Posición del aminoácido 127 (p. ej., L127P) ⁶
Posición del aminoácido 197 (p. ej., G197L/s*10) ²²
Posición del aminoácido 205 (p. ej., N205fs) ⁶
Posición del aminoácido 209 (p. ej., P209T) ⁴
Posición del aminoácido 233 (p. ej., G233R) ³⁸
Posición del aminoácido 243 (p. ej., L243fs*28) ³³
Posición del aminoácido 288 (p. ej., L288S) ⁶
Posición del aminoácido 296 (p. ej., R296C) ¹¹
Posición del aminoácido 308 (p. ej., G308V) ^{1,6}
Posición del aminoácido 320 (p. ej., M320Vfs*13) ¹¹
Posición del aminoácido 403 (p. ej., S403Y) ⁶
Posición del aminoácido 407 (p. ej., S407N) ⁴⁰
Posición del aminoácido 412 (p. ej., R412P) ⁶
Posición del aminoácido 415 (p. ej., Q415R) ²⁷
Posición del aminoácido 429 (p. ej., E429A) ⁶
Posición del aminoácido 446 (p. ej., G446R) ⁴
Posición del aminoácido 456 (p. ej., T456M) ^{3,6}
Posición del aminoácido 457 (p. ej., G457G ⁶ , G457fs*6 ²³)
Posición del aminoácido 500 (p. ej., Y500H) ⁶
Posición del aminoácido 525 (p. ej., R525X) ⁴
Δ Posición del aminoácido 529 ⁵
Posición del aminoácido 535 (p. ej., H535L) ⁶
Posición del aminoácido 554 (p. ej., D554N) ^{1,6}
Posición del aminoácido 577 (p. ej., I577V) ¹⁹
Posición del aminoácido 585 (p. ej., E585X) ²¹
Posición del aminoácido 600 (p. ej., R600W) ⁴
Posición del aminoácido 602 (p. ej., R602X) ^{3,6}
Posición del aminoácido 661 (p. ej., I661T) ^{4,8}
Posición del aminoácido 665 (p. ej., E665X) ^{4,8}
Δ Posición de los aminoácidos 645-699 ⁴
Posición del aminoácido 672 (p. ej., K672fs) ⁶
Posición del aminoácido 674 (p. ej., M674T) ¹⁹
Posición de los aminoácidos 78 y 674 (p. ej., H78Q/M674T) ¹⁹
Posición del aminoácido 688 (p. ej., D688G) ⁶

Posición del aminoácido 694 (p. ej., I694N) ¹⁷
Posición del aminoácido 695 (p. ej., E695K) ²⁷
Posición del aminoácido 709 (p. ej., K709fs) ⁶
Posición del aminoácido 717 (p. ej., T717N) ⁴
Posición del aminoácido 733 (p. ej., G733R) ⁶
Posición del aminoácido 749 (p. ej., L749P) ³¹
Posición del aminoácido 757 (p. ej., Y757X) ⁴
Posición del aminoácido 792 (p. ej., P792fs) ⁶
Posición del aminoácido 809 (p. ej., I809L) ²⁷
Posición del aminoácido 853 (p. ej., F853S, F853fs) ⁶
Posición del aminoácido 867 (p. ej., R867fs) ⁶
Posición del aminoácido 892 (p. ej., G892R) ⁶
Posición del aminoácido 930 (p. ej., R930X ⁶ , R952Q ¹⁵)
Posición del aminoácido 952 (p. ej., R952X) ⁶
Posición del aminoácido 958 (p. ej., N958fs) ⁶
POSICIÓN DEL AMINOACIDO 981 (p. ej., E981K) ²⁰
Posición del aminoácido 994 (p. ej., S994R) ⁴
Posición del aminoácido 1014 (p. ej., R1014X) ^{6,11}
Posición del aminoácido 1015 (p. ej., F1015L) ²⁷
Posición del aminoácido 1023 (p. ej., Q1023fs) ⁶
Posición del aminoácido 1040 (p. ej., G1040R) ^{1,8}
Posición del aminoácido 1047 (p. ej., L1047fs) ⁶
Posición del aminoácido 1095 (p. ej., W1095X) ¹¹
Posición del aminoácido 1208 (p. ej., A1208fs) ⁶
Posición del aminoácido 1209 (p. ej., Y1209Lfs*28) ⁴
Posición del aminoácido 1211 (p. ej., F1211L) ²⁷
Posición del aminoácido 1219 (p. ej., D1219H ⁶ , D1219G ²⁷)
Mutación del lugar de corte IVS3+1...+3delGTG ⁶
Mutación del lugar de corte IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ¹⁷
Mutación del lugar de corte IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁵
Mutación del lugar de corte IVS17-1G>A ⁶
Mutación del lugar de corte IVS18+2T>C ⁶
Mutación del lugar de corte IVS21+5G>A ⁶

g.24774-42062del ⁴
c.145C>T ¹²
c.239G>A ³⁸
c.625+5 G>T ⁴
Posición del aminoácido 209 (p. ej., P209T) y c.625+5 G>T ⁴
c.782-1G>A ⁴
c.1493T>C ¹²
c.1630+2T>G ²⁷
1660 G>A ¹⁴
c.2707+3G>C ²⁷
c.2097+2T>C ³²
c.3033-3034del ¹⁵
3318 G>A ¹⁴
c.3158+8G>T ¹⁵
Δ Fe ex 15 ⁴
Ex1_Ex13del ⁶
Ex2_Ex6del ³³
Ex12_Ex14del ²⁷
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.*1101 + 366G > A ⁷
Exón que precede GC 16 (p. ej., que da como resultado la delección de 4 bp) ⁴²
Desplazamiento del marco desde el extremo 5' del exón 16 ⁴²

^A Una mutación a "X" denota un codón de parada temprano

5 Referencias de las Tablas 2 y 3

[0052]

¹ Folmer et al., Hepatología. 2009, vol. 50(5), p. 1597-1605.

² Hsu et al., Hepatol Res. 2009, vol. 39(6), p. 625-631.

³ Alvarez et al., Hum Mol Genet. 2004, vol. 13(20), p. 2451-2460.

⁴ Davit-Spraul et al., Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.

⁵ Vitale et al., J Gastroenterol. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.

⁶ Klomp et al., Hepatology 2004, vol. 40(1), p. 27-38.

⁷ Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.

⁸ Dixon et al., Scientific Reports 2017, vol. 7, 11823.

⁹ Painter et al., Eur J Hum Genet. 2005, vol. 13(4), p. 435-439.

¹⁰ Deng et al., World J Gastroenterol. 2012, vol. 18(44), p. 6504-6509.

¹¹ Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10(12); e0145021.

¹² Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, N.º 1, Sup.

¹³ Togawa et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018, vol. 67, Sup.

¹⁴ Miloh et al., Gastroenterology 2006, vol. 130, N.º 4, Suppl. 2, pp. A759-A760. Información de la reunión.: Digestive Disease Week Meeting/107th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Los Angeles, CA, EE. UU.. 19 de mayo.

¹⁵ Dröge et al., Zeitschrift für Gastroenterologie 2015, vol. 53, N.º 12. Número de Resumen: A3-27. Info. Reunión: 32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber. Düsseldorf, Alemania. 22 ene 2016-23 ene 2016

¹⁶ Mizuochi et al., Clin Chim Acta. 2012, vol. 413(15-16), p. 1301-1304.

¹⁷ Liu et al., Hepatology International 2009, vol. 3, N.º 1, p. 184-185. Número de Resumen: PE405. Info. Reunión: 19ª Conferencia de la Asociación de Asia y el Pacífico para el Estudio del Hígado. Hong Kong, China. 13 feb 2009-16 feb 2009

¹⁸ McKay et al.,

¹⁹ Hasegawa et al., Orphanet J Rare Dis. 2014, vol. 9:89.

²⁰ Stone et al., J Biol Chem. 2012, vol. 287(49), p. 41139-51.

²¹ Kang et al., J Pathol Transl Med. 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub antes de impresión]

²² Sharma et al., BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18(1), p. 107.

²³ Uegaki et al., Intern Med. 2008, vol. 47(7), p. 599-602.

²⁴ Goldschmidt et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(4), p. 306-311.

²⁵ Liu et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 50(2), p. 179-183.

²⁶ Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.

²⁷ Bounford. Universidad de Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75, N.º 1C. N.º de pedido: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.

²⁸ Stolz et al., Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.

²⁹ Ivashkin et al., Hepatology International 2016, vol. 10, N.º 1, Sup. SUPL. 1, pp. S461. Número de Resumen: LBO-38. Info. Reunión: 25ª Conferencia Anual de la Asociación de Asia y el Pacífico para el Estudio del Hígado, APASL 2016. Tokio, Japón. 20 feb 2016-24 feb 2016

³⁰ Blackmore et al., J Clin Exp Hepatol. 2013, vol. 3(2), p. 159-161.

³¹ Matte et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51(4), p. 488-493.

³² Squires et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017, vol. 64(3), p. 425-430.

³³ Hayshi et al., EBioMedicine. 2018, vol. 27, p. 187-199.

³⁴ Nagasaka et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 45(1), p. 96-105.

³⁵ Wang et al., PLoS One. 2016; vol. 11(4): e0153114.

³⁶ Narchi et al., Saudi J Gastroenterol. 2017, vol. 23(5), p. 303-305.

³⁷ Alashkar et al., Blood 2015, vol. 126, n.º 23. Información de la reunión.: 57ª Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología. Orlando, FL, EE. UU. Del 05 al 08 de diciembre de 2015. Amer Soc Hematol.

³⁸ Ferreira et al., Pediatric Transplantation 2013, vol. 17, Sup. SUPL. 1; pp 99. Número de Resumen: 239. Info. Reunión: IPTA 7º Congreso de Trasplante Pediátrico. Varsovia, Polonia. 13 jul 2013-16 jul 2013.

³⁹ Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.

⁴⁰ Jericó et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015, vol. 60(3), p. 368-374.

⁴¹ van der Woerd et al., PLoS One. 2013, vol. 8(11): e80553.

⁴² Copeland et al., J Gastroenterol Hepatol. 2013, vol. 28(3), p. 560-564.

⁴³ Dröge et al., J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.

⁴⁴ Chen et al., Journal of Pediatrics 2002, vol. 140(1), p. 119-124.

⁴⁵ Jirsa et al., Hepatol Res. 2004, vol. 30(1), p. 1-3.

⁴⁶ Van der Woerd et al., Hepatology 2015, vol. 61(4), p. 1382-1391.

[0053] En algunas realizaciones, la mutación en ATP8B1 se selecciona entre L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, y G1040R.

Secuencia proteica canónica de ABCB11 (SEQ ID N°: 3) - Uniprot ID 095342

```

MSDSVILRSI KKFGEENDGF ESDKSYNNNDK KSRLQDEKKG DGVRVGFFQL FRFSSSTDIW
LMFVGSLCAF LHGIAQPGVL LIFGTMTDVF IDYDVELQEL QIPGKACVNN TIVWTNSSLN
QNMTNGTRCG LLNIESEMIK FASYIAGIAV AVLITGYIQI CFWVIAAARQ IQKMRKFYFR
RIMRMEIGWF DCNSVGELNT RFSDDINKIN DAIADQMALF IQRMTSTICG FLLGFFRGWK
LTLVVIISVSP LIGIGAATIG LSVSKFTDYE LKAYAKAGVV ADEVISSMRT VAAFGGEKRE
VERYEKNLVF AQRWGIRKGI VMGFFTGFVW CLIFLCYALA FWYGSTLVLD EGEYTPGTLV
QIFLSVIVGA LNLGNASPCL EAFATGRAAA TSIFETIDRK PIIDCMSEDG YKLDRIKGEI
EFHNVTFHYP SRPEVKILND LNMVIKPGEM TALVGPSGAG KSTALQLIQR FYDPCEGMVT
VDGHDIRSLN IQWLRDQIGI VEQEPVLFST TIAENIRYGR EDATMEDIVQ AAKEANAYNF
IMDLPQQFDT LVGEGGGQMS GGQKQ RVAIA RALIRNPKIL LLDMATSLD NESEAMVQEV
LSKIQHGHTI ISVAHRLSTV RAADTIIGFE HGTAVERGTH EELLERKGVY FTLVTLQSQG
NQALNEEDIK DATEDDMLAR TFSRGSYQDS LRASIRQRSK SQLSYLVHEP PLAVVDHKST
YEEDRKDKDI PVQEEVEPAP VRRILKFSAP EWPYMLVGSV GAAVNGTVTP LYAFLEFSQIL
GTFSIPDKEE QRSQINGVCL LFVAMGCVSL FTQFLQGYAF AKSGELLTKR LRKFGFRAML
GQDIAWFDDL RNSPGALTTR LATDASQVQG AAGSQIGMIV NSFTNVTVM IIAFSFSWKL
SLVILCFFPF LALSGATQTR MLTG FASRDQ QALEMVGQIT NEALSNI RTV AGIGKERRFI
EALETELEKP FKTAIQKANI YGFCFAFAQC IMFIANSASY RYGGYLISNE GLHFSYVFRV
ISAVVLSATA LGRAFSYTPS YAKAKISAAR FFQLLDRQPP ISVYNTAGEK WDNFQ GKIDF
VDCKFTYPSR PDSQVLNGLS VSISPGQTLA FVGSSGCGKS TSIQLLERFY DPDQGKVMID
GHDSKKVNVQ FLRSNIGIVS QEPVLFACSI MDNIKYGDNT KEIPMERVIA AAKQAQLHDF
VMSLPEKYET NVGSQGSQLS RGEKQRIAIA RAIVRDPKIL LLDEATSALD TESEKTVQVA
LDKAREGRTC IVIAHRLSTI QNADI IAVMA QGVVIEKGTH EELMAQKGAY YKLVTGSPIS

```


Secuencia canónica de ADN de ABCB11 (SEQ ID N°: 4)

ATG TCT GAC TCA GTA ATT CTT CGA AGT ATA AAG AAA TTT GGA GAG GAG AAT
 GAT GGT TTT GAG TCA GAT AAA TCA TAT AAT AAT GAT AAG AAA TCA AGG TTA
 CAA GAT GAG AAG AAA GGT GAT GGC GTT AGA GTT GGC TTC TTT CAA TTG TTT
 CGG TTT TCT TCA TCA ACT GAC ATT TGG CTG ATG TTT GTG GGA AGT TTG TGT
 GCA TTT CTC CAT GGA ATA GCC CAG CCA GGC GTG CTA CTC ATT TTT GGC ACA
 ATG ACA GAT GTT TTT ATT GAC TAC GAC GTT GAG TTA CAA GAA CTC CAG ATT
 CCA GGA AAA GCA TGT GTG AAT AAC ACC ATT GTA TGG ACT AAC AGT TCC CTC
 AAC CAG AAC ATG ACA AAT GGA ACA CGT TGT GGG TTG CTG AAC ATC GAG AGC
 GAA ATG ATC AAA TTT GCC AGT TAC TAT GCT GGA ATT GCT GTC GCA GTA CTT
 ATC ACA GGA TAT ATT CAA ATA TGC TTT TGG GTC ATT GCC GCA GCT CGT CAG
 ATA CAG AAA ATG AGA AAA TTT TAC TTT AGG AGA ATA ATG AGA ATG GAA ATA
 GGG TGG TTT GAC TGC AAT TCA GTG GGG GAG CTG AAT ACA AGA TTC TCT GAT
 GAT ATT AAT AAA ATC AAT GAT GCC ATA GCT GAC CAA ATG GCC CTT TTC ATT
 CAG CGC ATG ACC TCG ACC ATC TGT GGT TTC CTG TTG GGA TTT TTC AGG GGT
 TGG AAA CTG ACC TTG GTT ATT ATT TCT GTC AGC CCT CTC ATT GGG ATT GGA
 GCA GCC ACC ATT GGT CTG AGT GTG TCC AAG TTT ACG GAC TAT GAG CTG AAG
 GCC TAT GCC AAA GCA GGG GTG GTG GCT GAT GAA GTC ATT TCA TCA ATG AGA
 ACA GTG GCT GCT TTT GGT GGT GAG AAA AGA GAG GTT GAA AGG TAT GAG AAA
 AAT CTT GTG TTC GCC CAG CGT TGG GGA ATT AGA AAA GGA ATA GTG ATG GGA
 TTC TTT ACT GGA TTC GTG TGG TGT CTC ATC TTT TTG TGT TAT GCA CTG GCC
 TTC TGG TAC GGC TCC ACA CTT GTC CTG GAT GAA GGA GAA TAT ACA CCA GGA
 ACC CTT GTC CAG ATT TTC CTC AGT GTC ATA GTA GGA GCT TTA AAT CTT GGC
 AAT GCC TCT CCT TGT TTG GAA GCC TTT GCA ACT GGA CGT GCA GCA GCC ACC
 AGC ATT TTT GAG ACA ATA GAC AGG AAA CCC ATC ATT GAC TGC ATG TCA GAA
 GAT GGT TAC AAG TTG GAT CGA ATC AAG GGT GAA ATT GAA TTC CAT AAT GTG
 ACC TTC CAT TAT CCT TCC AGA CCA GAG GTG AAG ATT CTA AAT GAC CTC AAC
 ATG GTC ATT AAA CCA GGG GAA ATG ACA GCT CTG GTA GGA CCC AGT GGA GCT
 GGA AAA AGT ACA GCA CTG CAA CTC ATT CAG CGA TTC TAT GAC CCC TGT GAA
 GGA ATG GTG ACC GTG GAT GGC CAT GAC ATT CGC TCT CTT AAC ATT CAG TGG
 CTT AGA GAT CAG ATT GGG ATA GTG GAG CAA GAG CCA GTT CTG TTC TCT ACC
 ACC ATT GCA GAA AAT ATT CGC TAT GGC AGA GAA GAT GCA ACA ATG GAA GAC
 ATA GTC CAA GCT GCC AAG GAG GCC AAT GCC TAC AAC TTC ATC ATG GAC CTG
 CCA CAG CAA TTT GAC ACC CTT GTT GGA GAA GGA GGA GGC CAG ATG AGT GGT
 GGC CAG AAA CAA AGG GTA GCT ATC GCC AGA GCC CTC ATC CGA AAT CCC AAG
 ATT CTG CTT TTG GAC ATG GCC ACC TCA GCT CTG GAC AAT GAG AGT GAA GCC
 ATG GTG CAA GAA GTG CTG AGT AAG ATT CAG CAT GGG CAC ACA ATC ATT TCA
 GTT GCT CAT CGC TTG TCT ACG GTC AGA GCT GCA GAT ACC ATC ATT GGT TTT
 GAA CAT GGC ACT GCA GTG GAA AGA GGG ACC CAT GAA GAA TTA CTG GAA AGG
 AAA GGT GTT TAC TTC ACT CTA GTG ACT TTG CAA AGC CAG GGA AAT CAA GCT
 CTT AAT GAA GAG GAC ATA AAG GAT GCA ACT GAA GAT GAC ATG CTT GCG AGG
 ACC TTT AGC AGA GGG AGC TAC CAG GAT AGT TTA AGG GCT TCC ATC CGG CAA
 CGC TCC AAG TCT CAG CTT TCT TAC CTG GTG CAC GAA CCT CCA TTA GCT GTT
 GTA GAT CAT AAG TCT ACC TAT GAA GAA GAT AGA AAG GAC AAG GAC ATT CCT
 GTG CAG GAA GAA GTT GAA CCT GCC CCA GTT AGG AGG ATT CTG AAA TTC AGT
 GCT CCA GAA TGG CCC TAC ATG CTG GTA GGG TCT GTG GGT GCA GCT GTG AAC
 GGG ACA GTC ACA CCC TTG TAT GCC TTT TTA TTC AGC CAG ATT CTT GGG ACT
 TTT TCA ATT CCT GAT AAA GAG GAA CAA AGG TCA CAG ATC AAT GGT GTG TGC
 CTA CTT TTT GTA GCA ATG GGC TGT GTA TCT CTT TTC ACC CAA TTT CTA CAG
 GGA TAT GCC TTT GCT AAA TCT GGG GAG CTC CTA ACA AAA AGG CTA CGT AAA
 TTT GGT TTC AGG GCA ATG CTG GGG CAA GAT ATT GCC TGG TTT GAT GAC CTC

ES 2 973 549 T3

AGA AAT AGC CCT GGA GCA TTG ACA ACA AGA CTT GCT ACA GAT GCT TCC CAA
 GTT CAA GGG GCT GCC GGC TCT CAG ATC GGG ATG ATA GTC AAT TCC TTC ACT
 AAC GTC ACT GTG GCC ATG ATC ATT GCC TTC TCC TTT AGC TGG AAG CTG AGC
 CTG GTC ATC TTG TGC TTC TTC CCC TTC TTG GCT TTA TCA GGA GCC ACA CAG
 ACC AGG ATG TTG ACA GGA TTT GCC TCT CGA GAT AAG CAG GCC CTG GAG ATG
 GTG GGA CAG ATT ACA AAT GAA GCC CTC AGT AAC ATC CGC ACT GTT GCT GGA
 ATT GGA AAG GAG AGG CGG TTC ATT GAA GCA CTT GAG ACT GAG CTG GAG AAG
 CCC TTC AAG ACA GCC ATT CAG AAA GCC AAT ATT TAC GGA TTC TGC TTT GCC
 TTT GCC CAG TGC ATC ATG TTT ATT GCG AAT TCT GCT TCC TAC AGA TAT GGA
 GGT TAC TTA ATC TCC AAT GAG GGG CTC CAT TTC AGC TAT GTG TTC AGG GTG
 ATC TCT GCA GTT GTA CTG AGT GCA ACA GCT CTT GGA AGA GCC TTC TCT TAC
 ACC CCA AGT TAT GCA AAA GCT AAA ATA TCA GCT GCA CGC TTT TTT CAA CTG
 CTG GAC CGA CAA CCC CCA ATC AGT GTA TAC AAT ACT GCA GGT GAA AAA TGG
 GAC AAC TTC CAG GGG AAG ATT GAT TTT GTT GAT TGT AAA TTT ACA TAT CCT
 TCT CGA CCT GAC TCG CAA GTT CTG AAT GGT CTC TCA GTG TCG ATT AGT CCA
 GGG CAG ACA CTG GCG TTT GTT GGG AGC AGT GGA TGT GGC AAA AGC ACT AGC
 ATT CAG CTG TTG GAA CGT TTC TAT GAT CCT GAT CAA GGG AAG GTG ATG ATA
 GAT GGT CAT GAC AGC AAA AAA GTA AAT GTC CAG TTC CTC CGC TCA AAC ATT
 GGA ATT GTT TCC CAG GAA CCA GTG TTG TTT GCC TGT AGC ATA ATG GAC AAT
 ATC AAG TAT GGA GAC AAC ACC AAA GAA ATT CCC ATG GAA AGA GTC ATA GCA
 GCT GCA AAA CAG GCT CAG CTG CAT GAT TTT GTC ATG TCA CTC CCA GAG AAA
 TAT GAA ACT AAC GTT GGG TCC CAG GGG TCT CAA CTC TCT AGA GGG GAG AAA
 CAA CGC ATT GCT ATT GCT CGG GCC ATT GTA CGA GAT CCT AAA ATC TTG CTA
 CTA GAT GAA GCC ACT TCT GCC TTA GAC ACA GAA AGT GAA AAG ACG GTG CAG
 GTT GCT CTA GAC AAA GCC AGA GAG GGT CGG ACC TGC ATT GTC ATT GCC CAT
 CGC TTG TCC ACC ATC CAG AAC GCG GAT ATC ATT GCT GTC ATG GCA CAG GGG
 GTG GTG ATT GAA AAG GGG ACC CAT GAA GAA CTG ATG GCC CAA AAA GGA GCC
 TAC TAC AAA CTA GTC ACC ACT GGA TCC CCC ATC AGT TGA

Tabla 4. Mutaciones Ejemplares de ABCB11

Posición del aminoácido 1 (p. ej., M1V) ⁹
Posición del aminoácido 4 (p. ej., S4X) ^{A,64}
Posición del aminoácido 8 (p. ej., R8X) ⁸⁸
Posición del aminoácido 19 (p. ej., G19R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 24 (p. ej., K24X) ³⁵
Posición del aminoácido 25 (p. ej., S25X) ^{5,14}
Posición del aminoácido 26 (p. ej., Y26Ifs*7) ³⁸
Posición del aminoácido 36 (p. ej., D36D) ²⁷
Posición del aminoácido 38 (p. ej., K38R/Is*24) ⁷³
Posición del aminoácido 43 (p. ej., V43I) ⁵⁷
Posición del aminoácido 49 (p. ej., Q49X) ⁷³
Posición del aminoácido 50 (p. ej., L50S, L50W) ⁵⁷
Posición del aminoácido 52 (p. ej., R52W ²⁶ , R52R ²⁸)
Posición del aminoácido 56 (p. ej., S56L) ⁵⁸
Posición del aminoácido 58 (p. ej., D58N) ⁶²
Posición del aminoácido 62 (p. ej., M62K) ⁹
Posición del aminoácido 66 (p. ej., S66N) ¹⁷
Posición del aminoácido 68 (p. ej., C68Y) ⁴¹
Posición del aminoácido 50 (p. ej., L50S) ^{5,7}
Posición del aminoácido 71 (p. ej., L71H) ⁷³
Posición del aminoácido 74 (p. ej., I74R) ⁷¹
Posición del aminoácido 77 (p. ej., P77A) ⁷³
Posición del aminoácido 87 (p. ej., T87R) ⁸⁷
Posición del aminoácido 90 (p. ej., F90F) ^{7,27}

Posición del aminoácido 93 (p. ej., Y93S ¹³ , Y93X ⁸⁶)
Posición del aminoácido 96 (p. ej., E96X) ⁸⁶
Posición del aminoácido 97 (p. ej., L97X) ⁸⁶
Posición del aminoácido 101 (p. ej., Q101Dfs*8) ⁹
Posición del aminoácido 107 (p. ej., C107R) ⁸⁶
Posición del aminoácido 112 (p. ej., I112T) ⁹
Posición del aminoácido 114 (p. ej., W114R) ^{2,9}
Posición del aminoácido 123 (p. ej., M123T) ⁶⁷
Posición del aminoácido 127 (p. ej., T127Hfs*6) ⁵
Posición del aminoácido 129 (p. ej., C129Y) ²⁸
Posición del aminoácido 130 (p. ej., G130G) ⁷⁷
Posición del aminoácido 134 (p. ej., I134I) ²⁸
Posición del aminoácido 135 (p. ej., E135K ^{7,19} , E135L ¹⁷)
Posición del aminoácido 137 (p. ej., E137K) ⁷
Posición del aminoácido 157 (p. ej., Y157C) ⁶
Posición del aminoácido 161 (p. ej., C161X) ²⁸
Posición del aminoácido 164 (p. ej., V164Gfs*7 ³⁰ , V164I ⁸⁹)
Posición del aminoácido 167 (p. ej., A167S ⁴ , A167V ⁷ , A167T ^{3,17})
Posición del aminoácido 181 (p. ej., R181I) ³⁵
Posición del aminoácido 182 (p. ej., I182K) ⁹
Posición del aminoácido 183 (p. ej., M183V ⁸ , M183T ⁹)
Posición del aminoácido 185 (p. ej., M185I) ⁷³
Posición del aminoácido 186 (p. ej., E186G) ^{2,7,22}
Posición del aminoácido 188 (p. ej., G188W) ⁷³
Posición del aminoácido 194 (p. ej., S194P) ⁷
Posición del aminoácido 198 (p. ej., L198P) ⁷
Posición del aminoácido 199 (p. ej., N199Ifs*15X) ⁸⁶
Posición del aminoácido 206 (p. ej., I206V) ²⁸
Posición del aminoácido 212 (p. ej., A212T) ⁷³
Posición del aminoácido 217 (p. ej., M217R) ⁸⁸
Posición del aminoácido 225 (p. ej., T225P) ⁶⁷
Posición del aminoácido 226 (p. ej., S226L) ⁹
Posición del aminoácido 232 (p. ej., L232Cfs*9) ⁹
Posición del aminoácido 233 (p. ej., L233S) ⁸⁶
Posición del aminoácido 238 (p. ej., G238V) ^{2,7}

Posición del aminoácido 242 (p. ej., T242I) ^{5,7}
Posición del aminoácido 245 (p. ej., I245Tfs*26) ⁵⁷
Posición del aminoácido 256 (p. ej., A256G) ⁸
Posición del aminoácido 260 (p. ej., G260D) ⁷
Posición del aminoácido 269 (p. ej., Y269Y) ²⁷
Posición del aminoácido 277 (p. ej., A277E) ⁷⁷
Posición del aminoácido 283 (p. ej., E283D) ⁷³
Posición de los aminoácidos 212 y 283 (p. ej., A212T+E283D) ⁷³
Posición del aminoácido 284 (p. ej., V284L ^{7,39} , V284A ⁷ , V284D ²³)
Posición del aminoácido 297 (p. ej., E297G ^{1,2,3,7} , E297K ⁷)
Posición del aminoácido 299 (p. ej., R299K) ²⁸
Posición del aminoácido 303 (p. ej., R303K ⁸ , R303M ⁵³ , R303fsX321 ⁵³)
Posición del aminoácido 304 (p. ej., Y304X) ²⁶
Posición del aminoácido 312 (p. ej., Q312H) ⁷
Posición del aminoácido 313 (p. ej., R313S) ^{5,7}
Posición del aminoácido 314 (p. ej., W314X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 318 (p. ej., K318Rfs*26) ²³
Posición del aminoácido 319 (p. ej., G319G) ⁷
Posición del aminoácido 327 (p. ej., G327E) ^{5,7}
Posición del aminoácido 330 (p. ej., W330X) ²⁴
Posición del aminoácido 336 (p. ej., C336S) ^{4,7}
Posición del aminoácido 337 (p. ej., Y337H) ^{21,27}
Posición del aminoácido 342 (p. ej., W342G) ⁵⁰
Posición del aminoácido 354 (p. ej., R354X) ⁸
Posición del aminoácido 361 (p. ej., Q361X ⁵⁷ , Q361R ⁷⁴)
Posición del aminoácido 366 (p. ej., V366V ²⁸ , V366D ⁵⁷)
Posición del aminoácido 368 (p. ej., V368Rfs*27) ⁵
Posición del aminoácido 374 (p. ej., G374S) ⁸
Posición del aminoácido 380 (p. ej., L380Wfs*18) ⁵
Posición del aminoácido 382 (p. ej., A382G) ⁸⁸
Δ Posición de los aminoácidos 382-388 ⁵
Δ Posición de los aminoácidos 383-389 ⁵⁷
Posición del aminoácido 387 (p. ej., R387H) ⁸
Posición del aminoácido 390 (p. ej., A390P) ^{5,7}
Posición del aminoácido 395 (p. ej., E395E) ²⁸

Posición del aminoácido 404 (p. ej., D404G) ⁹
Posición del aminoácido 410 (p. ej., G410D) ^{5,7}
Posición del aminoácido 413 (p. ej., L413W) ^{5,7}
Posición del aminoácido 415 (p. ej., R415X) ⁴²
Posición del aminoácido 416 (p. ej., I416I) ^{2,7}
Posición del aminoácido 420 (p. ej., I420T) ⁹
Posición del aminoácido 423 (p. ej., H423R) ¹³
Posición del aminoácido 432 (p. ej., R432T) ^{1,2,7}
Posición del aminoácido 436 (p. ej., K436N) ⁴⁰
Posición del aminoácido 440 (p. ej., D440E) ⁶⁸
Posición del aminoácido 444 (p. ej., V444A) ²
Posición del aminoácido 454 (p. ej., V454X) ⁴⁰
Posición del aminoácido 455 (p. ej., G455E) ⁹
Posición del aminoácido 457 (p. ej., S457Vfs*23) ⁶⁸
Posición del aminoácido 461 (p. ej., K461E) ^{2,7}
Posición del aminoácido 462 (p. ej., S462R) ⁶⁸
Posición del aminoácido 463 (p. ej., T463I) ^{5,7}
Posición del aminoácido 466 (p. ej., Q466K) ^{5,7}
Posición del aminoácido 470 (p. ej., R470Q ^{5,7} , R470X ⁹)
Posición del aminoácido 471 (p. ej., Y472X) ⁹
Posición del aminoácido 472 (p. ej., Y472C ^{5,27} , Y472X ¹⁴)
Posición del aminoácido 473 (p. ej., D473Q ³⁵ , D473V ⁶⁸)
Posición del aminoácido 475 (p. ej., C475X) ²⁸
Posición del aminoácido 481 (p. ej., V481E) ^{5,7}
Posición del aminoácido 482 (p. ej., D482G) ^{2,5,7}
Posición del aminoácido 484 (p. ej., H484Rfs*5) ⁹
Posición del aminoácido 487 (p. ej., R487H ² , R487P ⁵)
Posición del aminoácido 490 (p. ej., N490D) ^{5,7}
Posición del aminoácido 493 (p. ej., W493X) ⁹
Posición del aminoácido 496 (p. ej., D496V) ⁶⁸
Posición del aminoácido 498 (p. ej., I498T) ^{2,7}
Posición del aminoácido 499 (p. ej., G499E) ⁷³
Posición del aminoácido 501 (p. ej., V501G) ⁶⁸
Posición del aminoácido 504 (p. ej., E504K) ⁷⁹
Posición del aminoácido 510 (p. ej., T510T) ⁷

Posición del aminoácido 512 (p. ej., I512T) ^{5,7}
Posición del aminoácido 515 (p. ej., N515T ^{5,7} , N515D ⁶⁴)
Posición del aminoácido 516 (p. ej., I516M) ¹³
Posición del aminoácido 517 (p. ej., R517H) ^{5,7}
Posición del aminoácido 520 (p. ej., R520X) ⁸
Posición del aminoácido 523 (p. ej., A523G) ¹³
Posición del aminoácido 528 (p. ej., I528SIs*21 ⁵ , I528X ⁹ , I528T ⁷³)
Posición del aminoácido 535 (p. ej., A535A ⁷ , A535X ⁸⁹)
Posición del aminoácido 540 (p. ej., F540L) ⁴⁸
Posición del aminoácido 541 (p. ej., I541L ^{5,7} , I541T ^{5,17})
Posición del aminoácido 546 (p. ej., Q546K ³⁹ , Q546H ⁷³)
Posición del aminoácido 548 (p. ej., F548Y) ^{5,7}
Posición del aminoácido 549 (p. ej., D549V) ⁹
Posición del aminoácido 554 (p. ej., E554K) ²¹
Posición del aminoácido 556 (p. ej., G556R) ⁶⁷
Posición del aminoácido 558 (p. ej., Q558H) ²³
Posición del aminoácido 559 (p. ej., M559T) ⁵⁷
Posición del aminoácido 562 (p. ej., G562D ^{5,7} , G562S ⁷³)
Posición del aminoácido 570 (p. ej., A570T ^{2,5,7} , A570V ²⁶)
Posición del aminoácido 575 (p. ej., R575X ^{2,5} , R575Q ²¹)
Posición del aminoácido 580 (p. ej., L580P) ⁵⁷
Posición del aminoácido 586 (p. ej., T586I) ⁷
Posición del aminoácido 587 (p. ej., S587X) ⁷⁵
Posición del aminoácido 588 (p. ej., A588V ^{5,7} , A588P ⁷³)
Posición del aminoácido 591 (p. ej., N591S) ^{2,7}
Posición del aminoácido 593 (p. ej., S593R) ^{2,7}
Posición del aminoácido 597 (p. ej., V597V ⁹ , V597L ¹³)
Posición del aminoácido 603 (p. ej., K603K) ⁵⁸
Posición del aminoácido 609 (p. ej., H609Hfs*46) ²⁸
Posición del aminoácido 610 (p. ej., I610Gfs*45 ⁹ , I610T ⁵⁷) ⁸
Posición del aminoácido 615 (p. ej., H615R) ²⁸
Posición del aminoácido 616 (p. ej., R616G ²⁸ , R616H ⁷⁵)
Posición del aminoácido 619 (p. ej., T619A) ²⁸
Posición del aminoácido 623 (p. ej., A623A) ²⁸
Posición del aminoácido 625 (p. ej., T625Nfs*5) ²⁸

Posición del aminoácido 627 (p. ej., I627T) ⁷
Posición del aminoácido 628 (p. ej., G628Wfs*3) ⁷⁰
Posición del aminoácido 636 (p. ej., E636G) ²
Posición del aminoácido 648 (p. ej., G648Vfs*6 ⁵ , G648V ⁵⁰)
Posición del aminoácido 655 (p. ej., T655I) ⁷
Posición del aminoácido 669 (p. ej., I669V) ²⁶
Posición del aminoácido 676 (p. ej., D676Y) ¹¹
Posición del aminoácido 677 (p. ej., M677V) ^{7,15}
Posición del aminoácido 679 (p. ej., A679V) ⁵⁸
Posición del aminoácido 685 (p. ej., G685W) ⁶⁰
Posición del aminoácido 696 (p. ej., R696W ²⁷ , R696Q ⁵⁶)
Posición del aminoácido 698 (p. ej., R698H ^{7,9} , R698K ⁶¹ , R698C ⁸⁸)
Posición del aminoácido 699 (p. ej., S699P) ⁹
Posición del aminoácido 701 (p. ej., S701P) ⁵⁸
Posición del aminoácido 702 (p. ej., Q702X) ⁸⁹
Posición del aminoácido 709 (p. ej., E709K) ⁷
Posición del aminoácido 710 (p. ej., P710P) ⁷
Posición del aminoácido 712 (p. ej., L712L) ²⁸
Posición del aminoácido 721 (p. ej., Y721C) ⁶⁸
Posición del aminoácido 729 (p. ej., D724N) ³⁹
Posición del aminoácido 731 (p. ej., P731S) ²³
Posición del aminoácido 740 (p. ej., P740Qfs*6) ⁷³
Posición del aminoácido 758 (p. ej., G758R) ⁵
Posición del aminoácido 766 (p. ej., G766R) ^{5,24}
Posición del aminoácido 772 (p. ej., Y772X) ⁵
Posición del aminoácido 804 (p. ej., A804A) ⁷
Posición del aminoácido 806 (p. ej., G806D ⁴⁴ , G806G ⁵⁵)
Posición del aminoácido 809 (p. ej., S809F) ⁸¹
Posición del aminoácido 817 (p. ej., G817G) ⁸⁸
Posición del aminoácido 818 (p. ej., Y818F) ⁷
Posición del aminoácido 824 (p. ej., G824E) ⁴²
Posición del aminoácido 825 (p. ej., G825G) ⁷⁸
Posición del aminoácido 830 (p. ej., R830Gfs*28) ⁷³
Posición del aminoácido 832 (p. ej., R832C ^{7,26} , R832H ⁴¹)
Posición del aminoácido 842 (p. ej., D842G) ²

Posición del aminoácido 848 (p. ej., D848N) ⁷³
Posición del aminoácido 855 (p. ej., G855R) ¹¹
Posición del aminoácido 859 (p. ej., T859R) ^{5,7}
Posición del aminoácido 865 (p. ej., A865V) ²⁷
Posición del aminoácido 866 (p. ej., S866A) ⁵⁷
Posición del aminoácido 868 (p. ej., V868D) ⁷³
Posición del aminoácido 869 (p. ej., Q869P) ⁷³
Posición del aminoácido 875 (p. ej., Q875X) ⁷³
Posición del aminoácido 877 (p. ej., G877R) ⁵⁸
Posición del aminoácido 879 (p. ej., I879R) ⁶⁸
Posición del aminoácido 893 (p. ej., A893V) ⁵⁷
Posición del aminoácido 901 (p. ej., S901R ¹⁷ , S901I ⁷³)
Posición del aminoácido 903 (p. ej., V903G) ⁵⁷
Δ Posición del aminoácido 919 ¹²
Posición del aminoácido 923 (p. ej., T923P) ⁵⁷
Posición del aminoácido 926 (p. ej., A926P) ^{5,7}
Posición del aminoácido 928 (p. ej., R928X ¹⁵ , R928Q ⁴⁹)
Posición del aminoácido 930 (p. ej., K930X ⁵ , K930Efs*79 ^{5,10} , K930Efs*49 ²⁸)
Posición del aminoácido 931 (p. ej., Q931P) ²⁷
Posición del aminoácido 945 (p. ej., S945N) ⁵⁷
Posición del aminoácido 948 (p. ej., R948C) ^{5,7,36}
Posición del aminoácido 958 (p. ej., R958Q) ²⁸
Posición del aminoácido 969 (p. ej., K969K) ⁶⁸
Δ Posición de los aminoácidos 969-972 ⁵
Posición del aminoácido 973 (p. ej., T973I) ⁵⁷
Posición del aminoácido 976 (p. ej., Q976R ⁵⁸ , Q976X ⁶⁸)
Posición del aminoácido 979 (p. ej., N979D) ^{5,7}
Posición del aminoácido 981 (p. ej., Y981Y) ²⁸
Posición del aminoácido 982 (p. ej., G982R) ^{2,5,7}
Posición de los aminoácidos 444 y 982 (p. ej., V444A+G982R) ³⁸
Posición del aminoácido 995 (p. ej., A995A) ²⁸
Posición del aminoácido 1001 (p. ej., R1001R) ⁹
Posición del aminoácido 1003 (p. ej., G1003R) ²⁴
Posición del aminoácido 1004 (p. ej., G1004D) ^{5,7}
Posición del aminoácido 1027 (p. ej., S1027R) ²⁶

Posición del aminoácido 1028 (p. ej., A1028A ^{7,10,86} , A1028E ⁸⁶)
Posición del aminoácido 1029 (p. ej., T1029K) ⁵
Posición del aminoácido 1032 (p. ej., G1032R) ¹²
Posición del aminoácido 1041 (p. ej., Y1041X) ⁸
Posición del aminoácido 1044 (p. ej., A1044P) ⁸⁶
Posición del aminoácido 1050 (p. ej., R1050C) ^{2,7,57}
Posición del aminoácido 1053 (p. ej., Q1053X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1055 (p. ej., L1055P) ³⁶
Posición del aminoácido 1057 (p. ej., R1057X ² , R1057Q ⁵⁶)
Posición del aminoácido 1058 (p. ej., Q1058Hfs*38 ³ , Q1058fs*38 ¹⁷ , Q1058X ⁷³)
Posición del aminoácido 1061 (p. ej., I1061Vfs*34) ⁸
Posición del aminoácido 1083 (p. ej., C1083Y) ⁴⁷
Posición del aminoácido 1086 (p. ej., T1086T) ²⁸
Posición del aminoácido 1090 (p. ej., R1090X) ^{2,5}
Posición del aminoácido 1099 (p. ej., L1099Lfs*38) ³⁸
Posición del aminoácido 1100 (p. ej., S1100Qfs*38) ¹³
Posición del aminoácido 1110 (p. ej., A1110E) ^{5,7}
Posición del aminoácido 1112 (p. ej., V1112F) ⁷⁶
Posición del aminoácido 1116 (p. ej., G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁸)
Posición del aminoácido 1120 (p. ej., S1120N) ³⁸
Posición del aminoácido 1128 (p. ej., R1128H ^{2,7} , R1128C ^{5,7,13})
Posición del aminoácido 1131 (p. ej., D1131V) ³⁷
Posición del aminoácido 1144 (p. ej., S1144R) ⁷
Posición del aminoácido 1147 (p. ej., V1147X) ⁵
Posición del aminoácido 1153 (p. ej., R1153C ^{2,5,7} , R1153H ⁵)
Posición del aminoácido 1154 (p. ej., S1154P) ^{5,7}
Posición del aminoácido 1162 (p. ej., E1162X) ³⁶
Δ Posición del aminoácido 1165 ³⁸
Posición del aminoácido 1164 (p. ej., V1164Gfs*7)
Posición del aminoácido 1173 (p. ej., N1173D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1175 (p. ej., K1175T) ³⁸
Posición del aminoácido 1186 (p. ej., E1186K) ⁷
Posición del aminoácido 1192 (p. ej., A1192Efs*50) ⁹
Posición del aminoácido 1196 (p. ej., Q1196X) ⁸⁶
Posición del aminoácido 1197 (p. ej., L1197G) ⁷

Posición del aminoácido 1198 (p. ej., H1198R) ²⁷
Posición del aminoácido 1204 (p. ej., L1204P) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1208 (p. ej., Y1208C) ⁷³
Posición del aminoácido 1210 (p. ej., T1210P ^{5,7} , T1210F ⁵⁷)
Posición del aminoácido 1211 (p. ej., N1211D) ⁷
Posición del aminoácido 1212 (p. ej., V1212F) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1215 (p. ej., Q1215X) ⁵
Posición del aminoácido 1221 (p. ej., R1221K) ⁸³
Posición del aminoácido 1223 (p. ej., E1223D) ⁷
Posición del aminoácido 1226 (p. ej., R1226P) ⁷³
Posición del aminoácido 1228 (p. ej., A1228V) ⁷
Posición del aminoácido 1231 (p. ej., R1231W ^{5,7} , R1231Q ^{5,7})
Posición del aminoácido 1232 (p. ej., A1232D) ¹⁷
Posición del aminoácido 1235 (p. ej., R1235X) ^{5,12}
Posición del aminoácido 1242 (p. ej., L1242I) ^{5,7}
Posición del aminoácido 1243 (p. ej., D1243G) ⁶⁷
Posición del aminoácido 1249 (p. ej., L1249X) ⁷³
Posición del aminoácido 1256 (p. ej., T1256fs*1296) ⁸³
Posición del aminoácido 1268 (p. ej., R1268Q) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1276 (p. ej., R1276H) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1283 (p. ej., A1283A ²⁸ , A1283V ⁸⁸)
Posición del aminoácido 1292 (p. ej., G1292V) ⁷³
Posición del aminoácido 1298 (p. ej., G1298R) ⁵
Posición del aminoácido 1302 (p. ej., E1302X) ⁵
Posición del aminoácido 1311 (p. ej., Y1311X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1316 (p. ej., T1316Lfs*64) ¹⁵
Posición del aminoácido 1321 (p. ej., S1321N) ⁵⁷
Intrón 4 ((+3)A>C) ¹
IVS4-74A>T ⁸⁵
Mutación del lugar de corte 3' Intrón 5 c.3901G>A ⁵
Mutación del lugar de corte 5; Intrón 7 c.6111G>A ⁵
Mutación del lugar de corte IVS7+1G>A ¹⁴
IVS7+5G>A ⁴⁰
IVS8+1G>C ⁷⁶
Mutación del lugar de corte 5' Intrón 9 c.9081delG ⁵

Mutación del lugar de corte 5' Intrón 9 c.9081G>T ⁵
Mutación del lugar de corte 5' Intrón 9 c.9081G>A ⁵
Mutación del lugar de corte IVS9+1G>T ¹⁴
Mutación del lugar de corte 3' Intrón 13 c.143513_1435-8del ⁵
Mutación del lugar de corte IVS13del-13 ^Δ -8 ¹⁴
Mutación del lugar de corte 3' Intrón 16 c.20128T>G ⁵
Mutación del lugar de corte IVS16-8T>G ¹⁴
Mutación del lugar de corte 5' Intrón 18 c.21781G>T ⁵
Mutación del lugar de corte 5' Intrón 18 c.21781G>A ⁵
Mutación del lugar de corte 5' Intrón 18 c.21781G>C ⁵
Mutación del lugar de corte 3' Intrón 18 c.21792A>G ⁵
Mutación del lugar de corte IVS18+1G>A ¹⁴
Mutación del lugar de corte 5' Intrón 19 c.2343+1G>T ⁵
Mutación del lugar de corte 5' Intrón 19 c.2343+2T>C ⁵
Mutación del lugar de corte IVS19+2T>C ¹⁴
Mutación del lugar de corte IVS19+1G>A ²²
Mutación del lugar de corte 3' Intrón 21 c.26112A>T ⁵
IVS22+3A>G ²⁹
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
Mutación del lugar de corte 5' Intrón 24 c.32131delG ⁵
IVS35-6C>G ⁶⁹
Mutación de corte putativo 1198-1G>C ¹⁷
Mutación de corte putativo 1810-3C>G ¹⁷
Mutación de corte putativo 2178+1G>A ¹⁷
Mutación de corte putativo 2344-1G>T ¹⁷
Mutación de corte putativo c.2611-2A>T ³⁸
Mutación de corte putativo 3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c.-24C>A ^{44,78}
c.76 13 G>T ⁵
c.77-19T>A ⁵³
c.90_93delGAAA ¹⁸
c.124G>A ⁶⁹
c.150 +3 A>C ¹⁰
174C>T ⁵⁴

c.245T>C ⁵⁷
c.249_250insT ¹⁸
270T>C ⁵⁴
402C>T ⁵⁴
585G>C ⁵⁴
c.611+1G>A ⁷⁰
c.611+4A>G ⁵⁶
c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
c.625A>C ³¹
c.627+5G>T ³¹
c.625A>C/c.627+5G>T ³¹
696G>T ⁵⁴
c. 784+1G>C ⁴⁹
807T>C ⁵⁴
c.886C>T ³¹
c.890A>G ⁵⁹
c.908+1G>A ⁵⁷
c.908+5G>A ⁵⁵
c.908delG ⁵⁹
c.909-15A>G ⁶⁶
957A>G ⁵⁴
c.1084-2A>G ⁵⁷
delección de 1145 1 bp ⁶⁰
1281C>T ^{54,57}
c.1309-165C > T ¹⁹
c.1434 + 174G > A ¹⁹
c.1434 + 70C > T ¹⁹
c.1530C>A ⁵⁷
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ^{33,59}
c.1638+32T>C ⁵⁶
c.1638+80C>T ⁵⁶
1671C>T ⁵⁴
1791G>T ⁵⁴
1939delA ¹⁴

c.2075+3A>G ⁵³
c.2081T>A ³¹
c.2093G>A ⁶⁵
2098delA ¹⁸
c.2138-8T>G ⁶⁷
2142A>G ⁵⁴
c.2178+1G>T ^{38,39}
c.2179-17C>A ⁶⁸
c.2344-157T>G ⁶⁸
c.2344-17T>C ⁶⁸
c.2417G>A ⁷⁸
c.2541delG ⁶⁷
c.2620C>T ^{32,33}
c.2815-8A>G ⁵⁵
c.3003A>G ³⁷
c.3084A>G ^{48,54}
c.3213 +4 A>G ^{9,37}
c.3213 +5 G>A ⁹
c.3268C>T ⁷⁵
3285A>G ⁵⁴
c.3382C>T ⁷⁵
3435A>G ⁵⁴
c.3491delT ⁷²
c.3589C>T ⁶⁷
c.3765(+1 +5)del5 ⁴²
c.3766-34A>G ⁶⁸
c.3767-3768insC ⁶
c.3770delA ⁶⁷
c.3826C>T ⁷²
c.3846C>T ⁶⁷
c.3929delG ⁶⁷
c.*236A>G ⁶⁶
1145delC ⁶
Ex13_Ex17del ⁶²

Tabla 5. Mutaciones seleccionadas de ABCB11 asociadas con PFIC-2

Posición del aminoácido 1 (p. ej., M1V) ⁹
Posición del aminoácido 4 (p. ej., S4X) ⁶⁴
Posición del aminoácido 19 (p. ej., G19R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 25 (p. ej., S25X) ¹⁴
Posición del aminoácido 26 (p. ej., Y26Ifs*7) ³⁸
Posición del aminoácido 50 (p. ej., L50S) ^{7,57}
Posición del aminoácido 52 (p. ej., R52W) ³⁶
Posición del aminoácido 58 (p. ej., D58N) ⁶²
Posición del aminoácido 62 (p. ej., M62K) ⁹
Posición del aminoácido 66 (p. ej., S66N) ¹⁷
Posición del aminoácido 68 (p. ej., C68Y) ⁴¹
Posición del aminoácido 93 (p. ej., Y93S) ¹³
Posición del aminoácido 101 (p. ej., Q101Dfs*8) ⁹
Posición del aminoácido 107 (p. ej., C107R) ³⁵
Posición del aminoácido 112 (p. ej., I112T) ⁹
Posición del aminoácido 114 (p. ej., W114R) ^{2,9}
Posición del aminoácido 129 (p. ej., C129Y) ²⁵
Posición del aminoácido 135 (p. ej., E135K ¹² , E135L ¹²)
Posición del aminoácido 167 (p. ej., A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
Posición del aminoácido 182 (p. ej., I182K) ⁹
Posición del aminoácido 183 (p. ej., M183V ⁹ , M183T ⁹)
Posición del aminoácido 225 (p. ej., T225P) ⁵⁷
Posición del aminoácido 226 (p. ej., S226L) ⁹
Posición del aminoácido 232 (p. ej., L232Cfs*9) ⁹
Posición del aminoácido 233 (p. ej., L233S) ⁶⁶
Posición del aminoácido 238 (p. ej., G238V) ^{2,7}
Posición del aminoácido 242 (p. ej., T242I) ⁷
Posición del aminoácido 245 (p. ej., I245Tfs*26) ⁵⁷
Posición del aminoácido 256 (p. ej., A256G) ⁹
Posición del aminoácido 260 (p. ej., G260D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 284 (p. ej., V284L) ⁷
Posición del aminoácido 297 (p. ej., E297G) ^{2,7}
Posición del aminoácido 303 (p. ej., R303K ⁶ , R303M ⁶³ , R303fsX321 ⁶⁵)
Posición del aminoácido 304 (p. ej., Y304X) ²⁶

Posición del aminoácido 312 (p. ej., Q312H) ⁷
Posición del aminoácido 313 (p. ej., R313S) ⁷
Posición del aminoácido 314 (p. ej., W314X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 318 (p. ej., K318Rfs*26) ²⁵
Posición del aminoácido 327 (p. ej., G327E) ⁷
Posición del aminoácido 330 (p. ej., V330X) ³⁴
Posición del aminoácido 336 (p. ej., C336S) ²⁷
Posición del aminoácido 337 (p. ej., Y337H) ²¹
Posición del aminoácido 342 (p. ej., W342G) ⁵⁰
Posición del aminoácido 354 (p. ej., R354X) ⁹
Posición del aminoácido 361 (p. ej., Q361X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 366 (p. ej., V366D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 386 (p. ej., G386X) ³⁴
Δ Posición de los aminoácidos 383-389 ⁵⁷
Posición del aminoácido 387 (p. ej., R387H) ⁹
Posición del aminoácido 390 (p. ej., A390P) ⁷
Posición del aminoácido 410 (p. ej., G410D) ⁷
Posición del aminoácido 413 (p. ej., L413W) ⁷
Posición del aminoácido 415 (p. ej., R415X) ⁴²
Posición del aminoácido 420 (p. ej., I420T) ⁹
Posición del aminoácido 454 (p. ej., V454X) ⁴⁶
Posición del aminoácido 455 (p. ej., G455E) ⁹
Posición del aminoácido 461 (p. ej., K461E) ²⁷
Posición del aminoácido 463 (p. ej., T463I) ⁷
Posición del aminoácido 466 (p. ej., Q466K) ⁷
Posición del aminoácido 470 (p. ej., R470Q ⁹ , R470X ⁹)
Posición del aminoácido 472 (p. ej., Y472X ¹⁴ , Y472C ²⁷)
Posición del aminoácido 475 (p. ej., C475X) ²³
Posición del aminoácido 481 (p. ej., V481E) ⁷
Posición del aminoácido 482 (p. ej., D482G) ²⁷
Posición del aminoácido 484 (p. ej., H484Rfs*5) ⁹
Posición del aminoácido 487 (p. ej., R487H ⁶ , R487P ⁵⁴)
Posición del aminoácido 490 (p. ej., N490D) ⁷
Posición del aminoácido 493 (p. ej., W493X) ⁸
Posición del aminoácido 498 (p. ej., I498T) ⁷

Posición del aminoácido 501 (p. ej., V501G) ⁶⁸
Posición del aminoácido 512 (p. ej., I512T) ⁷
Posición del aminoácido 515 (p. ej., N515T ⁷ , N515D ⁶⁶)
Posición del aminoácido 516 (p. ej., I516M) ¹⁷
Posición del aminoácido 517 (p. ej., R517H) ⁷
Posición del aminoácido 520 (p. ej., R520X) ⁶⁷
Posición del aminoácido 523 (p. ej., A523G) ¹³
Posición del aminoácido 528 (p. ej., I528X) ⁹
Posición del aminoácido 540 (p. ej., F540L) ⁴⁶
Posición del aminoácido 541 (p. ej., I541L ⁷ , I541T ¹⁷)
Posición del aminoácido 548 (p. ej., F548Y) ⁷
Posición del aminoácido 549 (p. ej., D549V) ⁹
Posición del aminoácido 554 (p. ej., E554K) ²¹
Posición del aminoácido 559 (p. ej., M559T) ⁵⁷
Posición del aminoácido 562 (p. ej., G562D) ⁷
Posición del aminoácido 570 (p. ej., A570T ⁷ , A570V ²⁶)
Posición del aminoácido 575 (p. ej., R575X ² , R575Q ²¹)
Posición del aminoácido 588 (p. ej., A588V) ⁷
Posición del aminoácido 591 (p. ej., N591S) ^{3,17}
Posición del aminoácido 593 (p. ej., S593R) ^{2,7}
Posición del aminoácido 597 (p. ej., V597V ⁹ , V597L ¹³)
Posición de los aminoácidos 591 y 597 (p. ej., N591S+V597V) ⁹
Posición del aminoácido 603 (p. ej., K603K) ⁶⁶
Posición del aminoácido 609 (p. ej., H609Hfs*46) ²⁶
Posición del aminoácido 610 (p. ej., I610Gfs*45) ⁹
Posición del aminoácido 615 (p. ej., H615R) ²⁶
Posición del aminoácido 625 (p. ej., T625Nfs*5) ²⁶
Posición del aminoácido 627 (p. ej., I627T) ⁷
Posición del aminoácido 636 (p. ej., E636G) ²
Posición del aminoácido 669 (p. ej., I669V) ²⁶
Posición del aminoácido 698 (p. ej., R609H) ⁹
Posición de los aminoácidos 112 y 698 (p. ej., I112T+R698H) ⁹
Posición del aminoácido 699 (p. ej., S699P) ⁹
Posición del aminoácido 766 (p. ej., G766R) ²⁴
Posición del aminoácido 806 (p. ej., G806G) ⁵⁵

Posición del aminoácido 824 (p. ej., G824E) ⁴³
Posición del aminoácido 832 (p. ej., R832C ^{7,26} , R832H ⁴¹)
Posición del aminoácido 842 (p. ej., D842G) ²
Posición del aminoácido 859 (p. ej., T859R) ⁷
Posición del aminoácido 865 (p. ej., A865V) ⁴⁵
Posición del aminoácido 877 (p. ej., G877R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 893 (p. ej., A893V) ⁵⁷
Posición del aminoácido 901 (p. ej., S901R) ¹⁷
Posición del aminoácido 903 (p. ej., V903G) ⁵⁷
Δ Posición del aminoácido 919 ¹²
Posición del aminoácido 928 (p. ej., R928X) ^{15,21}
Posición del aminoácido 930 (p. ej., K930Efs*79 ¹⁰ , K930Efs*49 ²⁶)
Posición del aminoácido 948 (p. ej., R948C) ^{7,26}
Posición del aminoácido 979 (p. ej., N979D) ⁷
Posición del aminoácido 982 (p. ej., G982R) ^{2,7}
Posición de los aminoácidos 444 y 982 (p. ej., V444A+G982R) ³⁸
Posición del aminoácido 1001 (p. ej., R1001R) ⁹
Posición del aminoácido 1003 (p. ej., G1003R) ²⁴
Posición del aminoácido 1004 (p. ej., G1004D) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1027 (p. ej., S1027R) ²⁶
Posición del aminoácido 1028 (p. ej., A1028A) ¹⁶
Posición del aminoácido 1032 (p. ej., G1032R) ¹³
Posición del aminoácido 1041 (p. ej., Y1041X) ⁹
Posición del aminoácido 1050 (p. ej., R1050C) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1053 (p. ej., Q1053X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1055 (p. ej., L1055P) ³⁶
Posición del aminoácido 1057 (p. ej., R1057X) ⁹
Posición del aminoácido 1058 (p. ej., Q1058Hfs*38 ⁹ , Q1058fs*38 ¹⁷)
Posición del aminoácido 1061 (p. ej., I1061Vfs*34) ⁹
Posición del aminoácido 1083 (p. ej., C1083Y) ⁴⁷
Posición del aminoácido 1090 (p. ej., R1090X) ²
Posición del aminoácido 1099 (p. ej., L1099Lfs*38) ²⁶
Posición del aminoácido 1100 (p. ej., S1100Qfs*38) ¹³
Posición del aminoácido 1110 (p. ej., A1110E) ⁷
Posición del aminoácido 1116 (p. ej., G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)

Posición del aminoácido 1128 (p. ej., R1128C) ^{7,13}
Posición del aminoácido 1131 (p. ej., D1131V) ²⁷
Posición del aminoácido 1144 (p. ej., S1144R) ⁷
Posición del aminoácido 1153 (p. ej., R1153C ^{2,7} , R1153H ^{7,26})
Posición del aminoácido 1154 (p. ej., S1154P) ⁷
Posición del aminoácido 1173 (p. ej., N1173D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1192 (p. ej., A1192Efs*50) ⁹
Posición del aminoácido 1198 (p. ej., H1198R) ²⁷
Posición del aminoácido 1210 (p. ej., T1210P ⁷ , T1210F ⁵⁷)
Posición del aminoácido 1211 (p. ej., N1211D) ⁷
Posición del aminoácido 1212 (p. ej., V1212F) ³⁶
Posición del aminoácido 1231 (p. ej., R1231W ⁷ , R1223Q ⁷)
Posición del aminoácido 1232 (p. ej., A1232D) ¹⁷
Posición del aminoácido 1235 (p. ej., R1235X) ¹³
Posición del aminoácido 1242 (p. ej., L1242I) ⁷
Posición del aminoácido 1256 (p. ej., T1256fs*1296) ⁶³
Posición del aminoácido 1268 (p. ej., R1268Q) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1302 (p. ej., E1302X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1311 (p. ej., Y1311X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1316 (p. ej., T1316Lfs*64) ¹³
Intrón 4 ((+3)A>C) ¹
Mutación del lugar de corte IVS7+1G>A ¹⁴
IVS8+1G>C ⁷⁶
Mutación del lugar de corte IVS9+1G>T ¹⁴
Mutación del lugar de corte IVS13del-13 ^Δ -8 ¹⁴
Mutación del lugar de corte IVS16-8T>G ¹⁴
Mutación del lugar de corte IVS18+1G>A ¹⁴
Mutación del lugar de corte IVS19+2T>C ¹⁴
IVS 23-8 G-A ⁵⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
Mutación de corte putativo 1198-1G>C ¹⁷
Mutación de corte putativo 1810-3C>G ¹⁷
Mutación de corte putativo 2178+1G>A ¹⁷
Mutación de corte putativo 2344-1G>T ¹⁷
Mutación de corte putativo 3213+1_3213+2delinsA ¹⁷

c.-24C>A ⁷⁸
c.76-13 G>T ⁹
c.77-19T>A ⁵²
c.90_93delGAAA ¹⁸
c.124G>A ⁸⁸
c.150 +3 A>C ¹⁰
c.249_250insT ¹⁸
c.611+1G>A ⁵⁴
c.611+4A>G ²⁶
c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
c.625A>C ³¹
c.627+5G>T ³¹
c.625A>C/c.627+5G>T ³¹
c.886C>T ³¹
c.890A>G ⁵⁹
c.908+1G>A ⁵⁷
c.908+5G>A ⁵⁵
c.908delG ⁵⁹
delección de 1273 1 bp ⁵¹
c.1084-2A>G ⁵⁷
c.1445A>G ⁵⁹
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ⁵⁹
1939delA ¹⁴
c.2081T>A ³¹
2098delA ¹⁶
c.2343+1 G>T ⁸⁰
c.2178+1G>T ³⁵
c.2417G>A ⁷⁸
c.2620C>T ³²
c.2815-8A>G ⁵⁵
c.3003A>G ³⁷
c.3213 +4 A>G ^{8,29}
c.3213 +5 G>A ⁹
c.3268C>T ⁷⁵

c.3382C>T ⁸⁵
c.3765(+1 +5)del5 ⁸²
c.3767-3768insC ⁸
1145delC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²

^A Una mutación a "X" denota un codón de parada temprano

Referencias de las Tablas 4 y 5

[0054]

- 5 ¹ Noe et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(3), p. 536-543.
- ² Lam et al., Am J Physiol Cell Physiol. 2007, vol. 293(5), p. C1709-16.
- ³ Stindt et al., Liver Int. 2013, vol. 33(10), p. 1527-1735.
- ⁴ Gao et al., Shandong Yiyao 2012, vol. 52(10), p. 14-16.
- ⁵ Strautnieks et al., Gastroenterology. 2008, vol. 134(4), p. 1203-1214.
- 10 ⁶ Kagawa et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008, vol. 294(1), p. G58-67.
- ⁷ Byrne et al., Hepatology. 2009, vol. 49(2), p. 553-567.
- ⁸ Chen et al., J Pediatr. 2008, vol. 153(6), p. 825-832.
- ⁹ Davit-Spraul et al., Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- ¹⁰ Dröge et al., Sci Rep. 2016, vol. 6: 24827.
- 15 ¹¹ Lang et al., Pharmacogenet Genomics. 2007, vol. 17(1), p. 47-60.
- ¹² Ellinger et al., World J Gastroenterol. 2017, vol. 23(29), p. :5295-5303.
- ¹³ Vitale et al., J Gastroenterol. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- ¹⁴ Knisely et al., Hepatology. 2006, vol. 44(2), p. 478-86.
- ¹⁵ Ellis et al., Hepatology. 2018, vol. 67(4), p. 1531-1545.
- 20 ¹⁶ Lam et al., J Hepatol. 2006, vol. 44(1), p. 240-242.
- ¹⁷ Varma et al., Hepatology 2015, vol. 62(1), p. 198-206.
- ¹⁸ Treepongkaruna et al., World J Gastroenterol. 2009, vol. 15(34), p. 4339-4342.
- ¹⁹ Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.
- ²⁰ Hayashi et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(2), p. 192-200.
- 25 ²¹ Guorui et al., Linchuang Erke Zazhi 2013, vol. 31(10), 905-909.
- ²² van Mil et al., Gastroenterology. 2004, vol. 127(2), p. 379-384.
- ²³ Anzivino et al., Dig Liver Dis. 2013, vol. 45(3), p. 226-232.
- ²⁴ Park et al., World J Gastroenterol. 2016, vol. 22(20), p. 4901-4907.
- ²⁵ Imagawa et al., J Hum Genet. 2018, vol. 63(5), p. 569-577.
- 30 ²⁶ Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- ²⁷ Hu et al., Mol Med Rep. 2014, vol. 10(3), p. 1264-1274.
- ²⁸ Lang et al., Drug Metab Dispos. 2006, vol. 34(9), p. 1582-1599.
- ²⁹ Masahata et al., Transplant Proc. 2016, vol. 48(9), p. 3156-3162.
- ³⁰ Holz et al., Hepatol Commun. 2018, vol. 2(2), p. 152-154.
- 35 ³¹ Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, N.º 1, Sup.
- ³² Francalanci et al., Laboratory Investigation 2011, vol. 91, Sup. SUPL. 1, pp. 360A. Número de Resumen: 1526.
- ³³ Francalanci et al., Digestive and Liver Disease 2010, vol. 42, Sup. SUPL. 1, pp. S16. Número de Resumen: T.N.5.
- ³⁴ Shah et al., J Pediatr Genet. 2017, vol. 6(2), p. 126-127.
- ³⁵ Gao et al., Hepatitis Monthly 2017, vol. 17(10), e55087/1-e55087/6.
- 40 ³⁶ Evason et al., Am J Surg Pathol. 2011, vol. 35(5), p. 687-696.
- ³⁷ Davit-Spraul et al., Mol Genet Metab. 2014, vol. 113(3), p. 225-229.
- ³⁸ Maggiore et al., J Hepatol. 2010, vol. 53(5), p. 981-6.
- ³⁹ McKay et al.,
- ⁴⁰ Liu et al., Pediatr Int. 2013, vol. 55(2), p. 138-144.
- 45 ⁴¹ Waisbourd-Zinman et al., Ann Hepatol. 2017, vol. 16(3), p. 465-468.
- ⁴² Griffin, et al., Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2016, vol. 2016. Número de Resumen: A200. Info. Reunión: 2016 Canadian Digestive Diseases Week, CDDW 2016. Montreal, QC, Estados Unidos. 26 feb 2016-29 feb 2016
- ⁴³ Qiu et al., Hepatology 2017, vol. 65(5), p. 1655-1669.
- 50 ⁴⁴ Imagawa et al., Sci Rep. 2017, 7:41806.
- ⁴⁵ Kang et al., J Pathol Transl Med. 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub antes de impresión]
- ⁴⁶ Takahashi et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007, vol. 19(11), p. 942-6.
- ⁴⁷ Shimizu et al., Am J Transplant. 2011, vol. 11(2), p. 394-398.

- ⁴⁸ Krawczyk et al., *Ann Hepatol.* 2012, vol. 11(5), p. 710-744.
- ⁴⁹ Sharma et al., *BMC Gastroenterol.* 2018, vol. 18(1), p. 107.
- ⁵⁰ Sattler et al., *Journal of Hepatology* 2017, vol. 66, N.º 1, Suppl. S, pp. S177. Información de la reunión: Congreso Internacional del Hígado / 52ª Reunión Anual de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado. Amsterdam, PAÍSES BAJOS. Del 19 al 23 de abril de 2017. European Assoc Study Liver.
- ⁵¹ Jung et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- ⁵² Sciveres. *Enfermedades Digestivas y Hepáticas* 2010, vol. 42, Sup. SUPL. 5, pp. S329. Número de Resumen: CO18. Info. Reunión: XVII Congreso Nacional SIGENP. Pescara, Italia. 07 oct 2010-09 oct 2010 ⁵³ Sohn et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019, vol. 22(2), p. 201-206.
- ⁵⁴ Ho et al., *Pharmacogenet Genomics.* 2010, vol. 20(1), p. 45-57.
- ⁵⁵ Wang et al., *Hepatol Res.* 2018, vol. 48(7), p. 574-584.
- ⁵⁶ Shaprio et al., *J Hum Genet.* 2010, vol. 55(5), p. 308-313.
- ⁵⁷ Bounford. Universidad de Birmingham. *Dissertation Abstracts International*, (2016) Vol. 75, N.º 1C. N.º de pedido: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- ⁵⁸ Stolz et al., *Aliment Pharmacol Ther.* 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- ⁵⁹ Jankowska et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014, vol. 58(1), p. 92-95.
- ⁶⁰ Kim. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016, vol. 62, Sup. SUPL. 1; pp 620. Número de Resumen: H-P-045. Info. Reunión: 49ª Reunión Anual de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ESPGHAN 2016. Atenas, Grecia. 25 de mayo de 2016-28 de mayo de 2016.
- ⁶¹ Pauli-Magnus et al., *Hepatology* 2003, vol. 38, n.º 4 Suppl. 1, pp. 518A. imprimir. Información de la reunión.: 54ª Reunión Anual de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas. Boston, MA, EE. UU. Del 24 al 28 de octubre de 2003. Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas.
- ⁶² Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, N.º 1, Sup.
- ⁶³ Rumbo et al., *Transplantation* 2018, vol. 102, n.º 7, Sup.
- ⁶⁴ Lee et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017, vol. 20(2), p. 114-123.
- ⁶⁵ Sherrif et al., *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013, vol. 33, n.º 8, pp. 1266-1270.
- ⁶⁶ Blackmore et al., *J Clin Exp Hepatol.* 2013, vol. 3(2), p. 159-161.
- ⁶⁷ Matte et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 488-493.
- ⁶⁸ Lin et al., *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2018, vol. 20(9), p. 758-764.
- ⁶⁹ Harmanci et al., *Experimental and Clinical Transplantation* 2015, vol. 13, Sup. SUPL. 2; pp 76. Número de Resumen: P62. Info. Reunión: 1er Congreso de la Sociedad Turca Mundial de Trasplantes. Astana, Kazajstán. 20 de mayo de 2015-22 de mayo de 2015.
- ⁷⁰ Herbst et al., *Mol Cell Probes.* 2015, vol. 29(5), p. 291-298.
- ⁷¹ Moghadamrad et al., *Hepatology.* 2013, vol. 57(6), p. 2539-2541.
- ⁷² Holz et al., *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2016, vol. 54, N.º 8. Número de Resumen: KV275. Info. Reunión: Viszeralmedizin 2016, 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie -10. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Hamburgo, Alemania. 21 sep 2016-24 sep 2016.
- ⁷³ Wang et al., *PLoS One.* 2016; vol. 11(4): e0153114.
- ⁷⁴ Hao et al., *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2017, vol. 10(3), p. 3480-3487.
- ⁷⁵ Arnell et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 494-499.
- ⁷⁶ Sharma et al., *Indian Journal of Gastroenterology* 2017, vol. 36, N.º 1, Sup.
- ⁷⁷ Beauséjour et al., *Can J Gastroenterol.* 2011, vol. 25(6), p. 311-314.
- ⁷⁸ Imagawa et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016, vol. 63, Sup.
- ⁷⁹ Peng et al., *Zhonghua er ke za zhi (Revista china de pediatría)* 2018, vol. 56, n.º 6, pp. 440-444.
- ⁸⁰ Tibesar et al., *Case Rep Pediatr.* 2014, vol. 2014: 185923.
- ⁸¹ Ng et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018, vol. 66, Sup.
- ⁸² Wong et al., *Clin Chem.* 2008, vol. 54(7), p. 1141-1148.
- ⁸³ Pauli-Magnus et al., *J Hepatol.* 2005, vol. 43(2), p. 342-357.
- ⁸⁴ Jericho et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 60, vol. 3, p. 368-374.
- ⁸⁵ Scheimann et al., *Gastroenterology* 2007, vol. 132, N.º 4, Suppl. 2, pp. A452. Información de la reunión.: Reunión de la Semana de las Enfermedades Digestivas/108ª Reunión Anual de la Asociación Americana de Gastroenterología. Washington, DC, EE. UU. (19 de mayo de 24). Amer Gastroenterol Assoc; Amer Assoc Study Liver Dis; Amer Soc Gastrointestinal Endoscopy; Soc Surg Alimentary Tract.
- ⁸⁶ Jaquotot-Haerranz et al., *Rev Esp Enferm Dig.* 2013, vol. 105(1), p. 52-54.
- ⁸⁷ Khosla et al., *American Journal of Gastroenterology* 2015, vol. 110, N.º Suppl. 1, pp. S397. Información de la reunión.: 80ª Reunión Científica Anual del Colegio Americano de Gastroenterología. Honolulu, HI, EE. UU. Del 16 al 21 de octubre de 2015.
- ⁸⁸ Dröge et al., *J Hepatol.* 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.
- ⁸⁹ Liu et al., *Liver International* 2010, vol. 30(6), p. 809-815.
- ⁹⁰ Chen et al., *Journal of Pediatrics* 2002, vol. 140(1), p. 119-124.
- ⁹¹ Patente de EE. UU. N.º 9.295.677.

65 **[0055]** En algunas realizaciones, la mutación en ABCB11 se selecciona entre A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C y R1268Q.

[0056] En el presente documento se describen métodos para tratar la PFIC (p. ej., PFIC-1 y PFIC-2) en un sujeto que incluyen realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una mutación asociada con la PFIC (p. ej., una mutación ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 o Myo5b), y administrar (p. ej., específica o selectivamente) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto que se ha determinado que tiene una mutación asociada con la PFIC. En algunas realizaciones, la mutación es una mutación ATP8B1 o ABCB11. Por ejemplo, una mutación como la proporcionada en cualquiera de las Tablas 1-4. En algunas realizaciones, la mutación en ATP8B1 se selecciona entre L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X y G1040R. En algunas realizaciones, la mutación en ABCB11 se selecciona entre A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C y R1268Q.

[0057] También se dan a conocer métodos para tratar PFIC (por ejemplo, PFIC-1 y PFIC-2) en un sujeto que lo necesite, el método comprende: (a) detectar una mutación asociada con PFIC (por ejemplo, una mutación ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 o Myo5b) en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos para tratar la PFIC pueden incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que tenga una mutación asociada con la PFIC (por ejemplo, una mutación ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 o Myo5b). En algunas realizaciones, la mutación es una mutación ATP8B1 o ABCB11. Por ejemplo, una mutación como la proporcionada en cualquiera de las Tablas 1-4. En algunas realizaciones, la mutación en ATP8B1 se selecciona entre L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X y G1040R. En algunas realizaciones, la mutación en ABCB11 se selecciona entre A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C y R1268Q.

[0058] En algunas realizaciones, se determina que el sujeto tiene una mutación asociada con PFIC en un sujeto o en una muestra de biopsia del sujeto mediante el uso de cualquier prueba reconocida en el arte, incluida la secuenciación de próxima generación (NGS). En algunas realizaciones, se determina que el sujeto tiene una mutación asociada con la PFIC utilizando una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar una mutación asociada con la PFIC en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto, o realizando cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en el presente documento. Otros métodos de diagnóstico de la PFIC se describen en Gunaydin, M. et al., *Hepat Med.* 2018, vol. 10, p. 95-104.

[0059] En algunas realizaciones, el tratamiento de PFIC (por ejemplo, PFIC-1 o PFIC-2) disminuye el nivel de ácidos biliares séricos en el sujeto. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares séricos se determina mediante, por ejemplo, un ensayo enzimático ELISA o los ensayos para la medición de ácidos biliares totales descritos en Danese et al., *PLoS One*. 2017, vol. 12(6): e0179200. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares séricos puede disminuir, por ejemplo, del 10% al 40%, del 20% al 50%, del 30% al 60%, del 40% al 70%, del 50% al 80%, o en más del 90% del nivel de ácidos biliares séricos antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el tratamiento de la PFIC incluye el tratamiento del prurito.

[0060] Dado que el LBAT se expresa en los hepatocitos, las sustancias inhibidoras del LBAT y del ASBT/LBAT dual deben tener al menos cierta biodisponibilidad y fracción libre en sangre. Dado que los compuestos inhibidores de LBAT sólo necesitan sobrevivir desde el intestino hasta el hígado, se espera que una exposición sistémica relativamente baja de dichos compuestos sea suficiente, minimizando así el riesgo potencial de cualquier efecto secundario en el resto del organismo. Se espera que la inhibición de LBAT y ASBT tenga al menos efectos aditivos en la disminución de la concentración intrahepática de ácidos biliares. También se espera que un inhibidor dual de ASBT/LBAT pueda reducir los niveles de ácidos biliares sin inducir diarrea, como se observa a veces con los inhibidores de ASBT.

[0061] Se espera que los compuestos que tienen una alta potencia inhibidora de LBAT y suficiente biodisponibilidad sean particularmente adecuados para el tratamiento de la hepatitis. Se espera que los compuestos que tengan una potencia inhibidora dual ASBT/LBAT y una biodisponibilidad suficiente sean especialmente adecuados para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[0062] La NASH es una enfermedad hepática crónica común y grave que se asemeja a la enfermedad hepática alcohólica, pero que ocurre en personas que beben poco o nada de alcohol. En los pacientes con NASH, la acumulación de grasa en el hígado, conocida como enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) o esteatosis, y otros factores como el colesterol LDL elevado y la resistencia a la insulina inducen una inflamación crónica en el hígado y pueden provocar una cicatrización progresiva del tejido, conocida como fibrosis, y cirrosis, seguida finalmente de insuficiencia hepática y muerte. Se ha observado que los pacientes con NASH presentan concentraciones séricas totales de ácidos biliares significativamente más elevadas que los sujetos sanos en ayunas (aumento de 2,2 a 2,4 veces en NASH) y en todos los momentos posprandiales (aumento de 1,7 a 2,2 veces en NASH). Estos son impulsados por el aumento de los ácidos biliares primarios y secundarios conjugados con taurina y glicina. Los pacientes con NASH mostraron una mayor variabilidad en su perfil de ácidos biliares en ayunas y postprandial. Estos resultados indican que los pacientes con NASH tienen una mayor exposición en ayunas y postprandial a los ácidos biliares, incluidas las especies secundarias más hidrofóbicas y citotóxicas. El aumento de la exposición a los ácidos biliares puede estar implicado en la lesión hepática y la patogénesis de la NAFLD y la NASH (Ferslew et al., *Dig Dis Sci.* 2015, vol. 60, p. 3318-3328). Por lo tanto, es probable

que la inhibición de ASBT y/o LBA sea beneficiosa para el tratamiento de la NASH.

[0063] La NAFLD se caracteriza por esteatosis hepática sin causas secundarias de esteatosis hepática, incluido el consumo excesivo de alcohol, otras enfermedades hepáticas conocidas o el uso a largo plazo de un medicamento esteatogénico (Chalasani et al., Hepatology 2018, vol. 67(1), p. 328-357). La NAFLD puede clasificarse en hígado graso no alcohólico (NAFL) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Según Chalasani et al., la NAFL se define como la presencia de $\geq 5\%$ de esteatosis hepática sin evidencia de lesión hepatocelular en forma de abombamiento de los hepatocitos. La NASH se define como la presencia de $\geq 5\%$ de esteatosis hepática e inflamación con lesión de los hepatocitos (por ejemplo, abombamiento), con o sin fibrosis hepática. La NASH también suele asociarse a inflamación hepática y fibrosis hepática, que pueden evolucionar a cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular. Aunque la fibrosis hepática no siempre está presente en la NASH, la gravedad de la fibrosis, cuando está presente, puede estar relacionada con los resultados a largo plazo.

[0064] Existen muchos enfoques utilizados para valorar y evaluar si un sujeto padece NAFLD y, en caso afirmativo, la gravedad de la enfermedad, incluida la diferenciación de NAFLD entre NAFL o NASH. En algunas realizaciones, la gravedad de la NAFLD puede evaluarse utilizando el NAS. En algunas realizaciones, el tratamiento de la NAFLD puede evaluarse utilizando el NAS. En algunas realizaciones, el NAS puede determinarse como se describe en Kleiner et al., Hepatology. 2005, 41(6):1313-1321. Véase, por ejemplo, la Tabla 6 para un esquema simplificado de NAS adaptado de Kleiner.

Tabla 6. Ejemplo de puntuación de actividad de NAFLD (NAS) con estadio de fibrosis

Característica	Grado	Puntaje
Esteatosis	<5%	0
	5-33%	1
	>33-66%	2
	>66%	3
Inflamación globular	Sin foco	0
	<2 de foco/200x	1
	2-4 de foco/200x	2
	>4 de foco/200x	3
Degeneración vacuolar	Ninguno	0
	Un poco	1
	Muchas células/degeneración vacuolar prominente	2
Fibrosis	Ninguno	0
	Perisinusoidal o periportal	1
	Perisinusoidal y portal/periportal	2
	Conexión de fibrosis	3
	Cirrosis	4

[0065] En algunas realizaciones, NAS se determina de forma no invasiva, por ejemplo, como se describe en la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº. 2018/0140219. En algunas realizaciones, el NAS se determina para una muestra del sujeto antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el NAS se determina durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una puntuación NAS más baja durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en comparación con antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo indica el tratamiento de NAFLD (por ejemplo, NASH). Por ejemplo, una disminución del NAS en 1, en 2, en 3, en 4, en 5, en 6 o en 7 indica tratamiento de NAFLD (por ejemplo, NASH). En algunas realizaciones, el NAS tras la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 7 o menos. En algunas realizaciones, el NAS durante el periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, o 2 o menos. En algunas realizaciones, el NAS durante el periodo de tiempo de administración de un

compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 7 o menos. En algunas realizaciones, el NAS durante el período de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, o 2 o menos. En algunas realizaciones, el NAS tras el periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 7 o menos. En algunas realizaciones, el NAS tras el periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, o 2 o menos.

[0066] Enfoques adicionales de valoración y evaluación de NASH en un sujeto incluyen la determinación de uno o más de esteatosis hepática (p. ej., acumulación de grasa en el hígado); inflamación hepática; biomarcadores indicativos de uno o más de daño hepático, inflamación hepática, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática (p. ej., marcadores séricos y paneles). Otros ejemplos de indicadores fisiológicos de NASH pueden incluir la morfología hepática, la rigidez hepática y el tamaño o peso del hígado del sujeto.

[0067] En algunas realizaciones, NASH en el sujeto se evidencia por una acumulación de grasa hepática y la detección de un biomarcador indicativo de daño hepático. Por ejemplo, la ferritina sérica elevada y los títulos bajos de autoanticuerpos séricos pueden ser características comunes de la NASH.

[0068] En algunas realizaciones, los métodos para evaluar la NASH incluyen imágenes por resonancia magnética, ya sea por espectroscopia o por fracción grasa de densidad de protones (MRI-PDFF) para cuantificar la esteatosis, elastografía transitoria (FIBROSCAN®), gradiente de presión venosa hepática (HPVG), medición de la rigidez hepática con MRE para diagnosticar fibrosis hepática significativa y/o cirrosis, y evaluar las características histológicas de la biopsia hepática. En algunas realizaciones, la resonancia magnética se utiliza para detectar una o varias esteatohepatitis (NASH-RM), fibrosis hepática (Fibro-RM) y esteatosis. Véase, por ejemplo, Solicitud de Patente de EE.UU. Nº. 2016/146715 y 2005/0215882.

[0069] En algunas realizaciones, el tratamiento de la NASH puede incluir una disminución de uno o más síntomas asociados con la NASH; una reducción de la cantidad de esteatosis hepática; una disminución de la NAS; una disminución de la inflamación hepática; una disminución del nivel de biomarcadores indicativos de uno o más de los daños hepáticos, inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática; y una reducción de la fibrosis y/o cirrosis, una ausencia de progresión adicional de la fibrosis y/o cirrosis, o una ralentización de la progresión de la fibrosis y/o cirrosis en el sujeto tras la administración de una o más dosis de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0070] En algunas realizaciones, el tratamiento de NASH comprende una disminución de uno o más síntomas asociados con NASH en el sujeto. Algunos síntomas pueden ser: aumento del tamaño del hígado, fatiga, dolor en la parte superior derecha del abdomen, hinchazón abdominal, aumento del tamaño de los vasos sanguíneos bajo la superficie de la piel, aumento del tamaño de los senos en los hombres, aumento del tamaño del bazo, palmas de las manos enrojecidas, ictericia y prurito. En algunas realizaciones, el sujeto es asintomático. En algunas realizaciones, el peso corporal total del sujeto no aumenta. En algunas realizaciones, el peso corporal total del sujeto disminuye. En algunas realizaciones, el índice de masa corporal (BMI) del sujeto no aumenta. En algunas realizaciones, el índice de masa corporal (BMI) del sujeto disminuye. En algunas realizaciones, la proporción de cintura y cadera (WTH) del sujeto no aumenta. En algunas realizaciones, la proporción de cintura y cadera (WTH) del sujeto disminuye.

[0071] En algunas realizaciones, el tratamiento de la NASH puede evaluarse midiendo la esteatosis hepática. En algunas realizaciones, el tratamiento de la NASH comprende una reducción de la esteatosis hepática tras la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la esteatosis hepática se determina mediante uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en ultrasonografía, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética, espectroscopia por resonancia magnética (ERM), elastografía por resonancia magnética (ERM), elastografía transitoria (ET) (p. ej., FIBROSCAN®), medición del tamaño o peso del hígado, o mediante biopsia hepática (véase, p. ej., Di Lascio et al., *Ultrasound Med Biol.* 2018, vol. 44(8), p. 1585-1596; Lv et al., *J Clin Transl Hepatol.* 2018, vol. 6(2), p. 217-221; Reeder et al., *J Magn Reson Imaging.* 2011, vol. 34(4), spcone; and de Lédinghen V, et al., *J Gastroenterol Hepatol.* 2016, vol. 31(4), p. 848-855). Un sujeto diagnosticado con NASH puede tener más de un 5% de esteatosis hepática, por ejemplo, más de un 5% a un 25%, de un 25% a un 45%, de un 45% a un 65%, o más de un 65% de esteatosis hepática. En algunas realizaciones, un sujeto con más de un 5% a un 33% de esteatosis hepática tiene un estadio 1 de esteatosis hepática, un sujeto con más de un 33% a un 66% de esteatosis hepática tiene un estadio 2 de esteatosis hepática, y un sujeto con más de un 66% de esteatosis hepática tiene un estadio 3 de esteatosis hepática.

[0072] En algunas realizaciones, la cantidad de esteatosis hepática se determina antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la cantidad de esteatosis hepática se determina durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una reducción de la cantidad de esteatosis hepática durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, indica el tratamiento de la NASH. Por ejemplo, una reducción de la cantidad de esteatosis hepática de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 50%, de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 75% o de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 100% indica el tratamiento de la NASH. En algunas realizaciones, una reducción de la cantidad de

esteatosis hepática de alrededor del 5%, alrededor del 10%, alrededor del 15%, alrededor del 20%, alrededor del 25%, alrededor del 30%, alrededor del 35%, alrededor del 40%, alrededor del 45%, alrededor del 50%, alrededor del 55%, alrededor del 60%, alrededor del 65%, alrededor del 70%, alrededor del 75%, alrededor del 80%, alrededor del 85%, alrededor del 90% o alrededor del 95% indica el tratamiento de la NASH.

[0073] En algunas realizaciones, la presencia de inflamación hepática se determina mediante uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en biomarcadores indicativos de inflamación hepática y una muestra o muestras de biopsia hepática del sujeto. En algunas realizaciones, la gravedad de la inflamación hepática se determina a partir de una(s) muestra(s) de biopsia hepática del sujeto. Por ejemplo, la inflamación hepática en una muestra de biopsia hepática puede evaluarse como se describe en Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321 y Brunt et al., *Am J Gastroenterol* 1999, vol. 94, p. 2467-2474. En algunas realizaciones, la gravedad de la inflamación hepática se determina antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la gravedad de la inflamación hepática se determina durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una disminución de la gravedad de la inflamación hepática durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, indica el tratamiento de la NASH. Por ejemplo, una disminución de la gravedad de la inflamación hepática de alrededor del 1% a alrededor del 50%, de alrededor del 25% a alrededor del 75%, o de alrededor del 50% a alrededor del 100% indica el tratamiento de la NASH. En algunas realizaciones, una disminución de la gravedad de la inflamación hepática de alrededor del 5%, alrededor del 10%, alrededor del 15%, alrededor del 20%, alrededor del 25%, alrededor del 30%, alrededor del 35%, alrededor del 40%, alrededor del 45%, alrededor del 50%, alrededor del 55%, alrededor del 60%, alrededor del 65%, alrededor del 70%, alrededor del 75%, alrededor del 80%, alrededor del 85%, alrededor del 90% o alrededor del 95% indica el tratamiento de la NASH.

[0074] En algunas realizaciones, el tratamiento de la NASH comprende el tratamiento de la fibrosis y/o cirrosis, por ejemplo, una disminución de la gravedad de la fibrosis, una ausencia de progresión adicional de la fibrosis y/o cirrosis, o una ralentización de la progresión de la fibrosis y/o cirrosis. En algunas realizaciones, la presencia de fibrosis y/o cirrosis se determina mediante uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en elastografía transitoria (por ejemplo, **FIBROSCAN®**), marcadores no invasivos de fibrosis hepática y características histológicas de una biopsia hepática. En algunas realizaciones, la gravedad (p. ej., estadio) de la fibrosis se determina mediante uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en elastografía transitoria (p. ej., **FIBROSCAN®**), un sistema de puntuación de la fibrosis, biomarcadores de la fibrosis hepática (p. ej., biomarcadores no invasivos) y gradiente de presión venosa hepática (HVPG). Ejemplos no limitantes de sistemas de puntuación de la fibrosis incluyen el sistema de puntuación de la fibrosis NAFLD (véase, por ejemplo, Angulo et al., *Hepatology* 2007, vol. 45(4), p. 846-54), el sistema de puntuación de la fibrosis en Brunt et al., *Am. J. Gastroenterol.* 1999, vol. 94, p. 2467-2474, el sistema de puntuación de la fibrosis de Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321, y el sistema de puntuación de la fibrosis ISHAK (véase Ishak et al., *J. Hepatol.* 1995, vol. 22, p. 696-699).

[0075] En algunas realizaciones, la gravedad de la fibrosis se determina antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la gravedad de la fibrosis se determina durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una disminución de la gravedad de la fibrosis durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, indica el tratamiento de la NASH. En algunas realizaciones, la disminución de la gravedad de la fibrosis, la ausencia de progresión adicional de la fibrosis y/o cirrosis, o la ralentización de la progresión de la fibrosis y/o cirrosis indican el tratamiento de la NASH. En algunas realizaciones, la gravedad de la fibrosis se determina utilizando un sistema de puntuación como cualquiera de los sistemas de puntuación de fibrosis descritos en el presente documento, por ejemplo, la puntuación puede indicar el estadio de la fibrosis, por ejemplo, estadio 0 (sin fibrosis), estadio 1, estadio 2, estadio 3 y estadio 4 (cirrosis) (véase, por ejemplo, Kleiner et al.). En algunas realizaciones, una disminución del estadio de la fibrosis es una disminución de la gravedad de la fibrosis. Por ejemplo, una disminución de 1, 2, 3 o 4 estadios es una disminución de la gravedad de la fibrosis. En algunas realizaciones, una disminución del estadio, por ejemplo, del estadio 4 al estadio 3, del estadio 4 al estadio 2, del estadio 4 al estadio 1, del estadio 4 al estadio 0, del estadio 3 al estadio 2, del estadio 3 al estadio 1, del estadio 3 al estadio 0, del estadio 2 al estadio 1, del estadio 2 al estadio 0, o del estadio 1 al estadio 0 indica el tratamiento de la NASH. En algunas realizaciones, el estadio de fibrosis disminuye del estadio 4 al estadio 3, del estadio 4 al estadio 2, del estadio 4 al estadio 1, del estadio 4 al estadio 0, del estadio 3 al estadio 2, del estadio 3 al estadio 1, del estadio 3 al estadio 0, del estadio 2 al estadio 1, del estadio 2 al estadio 0, o del estadio 1 al estadio 0 tras la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el estadio de fibrosis disminuye del estadio 4 al estadio 3, del estadio 4 al estadio 2, del estadio 4 al estadio 1, del estadio 4 al estadio 0, del estadio 3 al estadio 2, del estadio 3 al estadio 1, del estadio 3 al estadio 0, del estadio 2 al estadio 1, del estadio 2 al estadio 0, o del estadio 1 al estadio 0 durante el periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el estadio de fibrosis disminuye del estadio 4 al estadio

3, del estadio 4 al estadio 2, del estadio 4 al estadio 1, del estadio 4 al estadio 0, del estadio 3 al estadio 2, del estadio 3 al estadio 1, del estadio 3 al estadio 0, del estadio 2 al estadio 1, del estadio 2 al estadio 0, o del estadio 1 al estadio 0 tras el periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0076] En algunas realizaciones, la presencia de NASH se determina mediante uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de los daños hepáticos, inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática o sistemas de puntuación de los mismos. En algunas realizaciones, la gravedad de la NASH se determina mediante uno o más biomarcadores indicativos de uno o más daños hepáticos, inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática o sistemas de puntuación de los mismos. El nivel del biomarcador puede determinarse, por ejemplo, midiendo, cuantificando y monitorizando el nivel de expresión del gen o ARNm que codifica el biomarcador y/o el péptido o proteína del biomarcador. Ejemplos no limitantes de biomarcadores indicativos de uno o más de los daños hepáticos, inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática y/o sistemas de puntuación de los mismos incluyen el índice de relación aspartato aminotransferasa (AST) a plaquetas (APRI); la relación aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) (AAR); la puntuación FIB-4, que se basa en el APRI, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y la edad del sujeto (véase, e.g., McPherson et al, Gut 2010, vol. 59(9), p. 1265-9); ácido hialurónico; citocinas proinflamatorias; un panel de biomarcadores compuesto por α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) combinado con la edad y el sexo del sujeto para generar una medida de la fibrosis y la actividad necroinflamatoria en el hígado (por ejemplo, FIBROTEST®, FIBROSURE®), un panel de biomarcadores compuesto por bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa, ácido hialurónico, α 2-macroglobulina combinado con la edad y el sexo del sujeto (p. ej., HEPAScore®, véase, p. ej., Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), y un panel de biomarcadores formado por el inhibidor tisular de la metaloproteínasa-1, el ácido hialurónico y la α 2-macroglobulina (p. ej., FIBROSPECT®); un panel de biomarcadores compuesto por el inhibidor tisular de las metaloproteinasas 1 (TIMP-1), el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP) y el ácido hialurónico (HA) (por ejemplo, la puntuación de fibrosis hepática mejorada (ELF), véase, por ejemplo, Lichtinghagen R, et al., J Hepatol. 2013 Aug;59(2):236-42). En algunas realizaciones, la presencia de fibrosis se determina por uno o más de la puntuación FIB-4, un panel de biomarcadores consistente en α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) combinado con la edad y el sexo del sujeto para generar una medida de la fibrosis y la actividad necroinflamatoria en el hígado (por ejemplo, FIBROTEST®, FIBROSURE®), un panel de biomarcadores compuesto por bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa, ácido hialurónico, α 2-macroglobulina combinado con la edad y el sexo del sujeto (p. ej., HEPAScore®, véase, p. ej., Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), y un panel de biomarcadores compuesto por el inhibidor tisular de la metaloproteínasa-1, el ácido hialurónico y la α 2-macroglobulina (p. ej., FIBROSPECT®); y un panel de biomarcadores compuesto por el inhibidor tisular de las metaloproteinasas 1 (TIMP-1), el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP) y el ácido hialurónico (HA) (por ejemplo, la puntuación de fibrosis hepática mejorada (ELF)).

[0077] En algunas realizaciones, el nivel de aspartato aminotransferasa (AST) no aumenta. En algunas realizaciones, el nivel de aspartato aminotransferasa (AST) disminuye. En algunas realizaciones, el nivel de alanina aminotransferasa (ALT) no aumenta. En algunas realizaciones, el nivel de alanina aminotransferasa (ALT) disminuye. En algunas realizaciones, el "nivel" de una enzima se refiere a la concentración de la enzima, por ejemplo, en sangre. Por ejemplo, el nivel de AST o ALT puede expresarse en Unidades/L.

[0078] En algunas realizaciones, la gravedad de la fibrosis se determina mediante uno o más de los siguientes parámetros: la puntuación FIB-4, un panel de biomarcadores compuesto por α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) combinado con la edad y el sexo del sujeto para generar una medida de la fibrosis y la actividad necroinflamatoria en el hígado (p. ej., FIBROTEST®, FIBROSURE®), un panel de biomarcadores compuesto por bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa, ácido hialurónico, α 2-macroglobulina combinado con la edad y el sexo del sujeto (p. ej., HEPAScore®, véase, p. ej., Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), y un panel de biomarcadores compuesto por el inhibidor tisular de la metaloproteínasa-1, el ácido hialurónico y la α 2-macroglobulina (p. ej., FIBROSPECT®); y un panel de biomarcadores compuesto por el inhibidor tisular de las metaloproteinasas 1 (TIMP-1), el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP) y el ácido hialurónico (HA) (por ejemplo, la puntuación de fibrosis hepática mejorada (ELF)).

[0079] En algunas realizaciones, la inflamación hepática se determina por el nivel de biomarcadores de inflamación hepática, por ejemplo, citoquinas proinflamatorias. Ejemplos no limitativos de biomarcadores indicativos de inflamación hepática son la interleucina (IL) 6, la interleucina (IL) 1 β , el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , el factor de crecimiento transformante (TGF)- β , la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)-1, la proteína C reactiva (CRP), el PAI-1 y las isoformas de colágeno como Col1a1, Col1a2 y Col4a1 (véase, por ejemplo, Neuman, et al., Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014, vol. 28(11), p. 607-618 y Patente de EE. UU. N.º 9.872.844). La inflamación hepática también puede evaluarse mediante el cambio de la infiltración de macrófagos, por ejemplo, midiendo un cambio en el nivel de expresión de CD68. En algunas realizaciones, la inflamación hepática puede determinarse midiendo o monitorizando los niveles séricos o circulantes de una o más de las siguientes sustancias: interleucina-(IL) 6, interleucina-(IL) 1 β , factor de necrosis tumoral (TNF)- α , factor de crecimiento transformante (TGF)- β , proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)-1 y proteína C reactiva (CRP).

[0080] En algunas realizaciones, el nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más daños hepáticos,

inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática se determina para una muestra del sujeto antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de los daños hepáticos, inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática se determina durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una disminución del nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de los daños hepáticos, inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática durante el periodo de tiempo o tras el periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, indica el tratamiento de la NASH. Por ejemplo, una disminución del nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más daños hepáticos, inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática de al menos aproximadamente un 5%, al menos aproximadamente un 10%, al menos aproximadamente un 15%, al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 25%, al menos aproximadamente un 30%, al menos aproximadamente un 35%, al menos en un 40%, al menos en un 45%, al menos en un 50%, al menos en un 55%, al menos en un 60%, al menos en un 65%, al menos en un 70%, al menos en un 75%, al menos en un 80%, al menos en un 85%, al menos en un 90%, al menos en un 95%, o al menos en un 99% indica el tratamiento de la NASH. En algunas realizaciones, la disminución del nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más daños hepáticos, inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática tras la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al menos aproximadamente un 5%, al menos aproximadamente un 10%, al menos aproximadamente un 15%, al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 25%, al menos aproximadamente un 30%, al menos aproximadamente un 35%, al menos aproximadamente un 40%, al menos aproximadamente un 45%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 55%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 65%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 75%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 85%, al menos aproximadamente un 90%, al menos aproximadamente un 95%, o al menos aproximadamente un 99%. En algunas realizaciones, el nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de los daños hepáticos, inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática durante el periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al menos aproximadamente un 5%, al menos aproximadamente un 10%, al menos aproximadamente un 15%, al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 25%, al menos aproximadamente un 30%, al menos aproximadamente un 35%, al menos aproximadamente un 40%, al menos aproximadamente un 45%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 55%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 65%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 75%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 85%, al menos aproximadamente un 90%, al menos aproximadamente un 95%, o al menos aproximadamente un 99%. En algunas realizaciones, el nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de los daños hepáticos, inflamación, fibrosis hepática y/o cirrosis hepática tras el periodo de tiempo de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al menos aproximadamente un 5%, al menos aproximadamente un 10%, al menos aproximadamente un 15%, al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 25%, al menos aproximadamente un 30%, al menos aproximadamente un 35%, al menos aproximadamente un 40%, al menos aproximadamente un 45%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 55%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 65%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 75%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 85%, al menos aproximadamente un 90%, al menos aproximadamente un 95%, o al menos aproximadamente un 99%.

[0081] En algunas realizaciones, el tratamiento de la NASH disminuye el nivel de ácidos biliares séricos en el sujeto. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares séricos se determina mediante, por ejemplo, un ensayo enzimático ELISA o los ensayos para la medición de ácidos biliares totales descritos en Danese et al., PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares séricos puede disminuir, por ejemplo, del 10% al 40%, del 20% al 50%, del 30% al 60%, del 40% al 70%, del 50% al 80%, o en más del 90% del nivel de ácidos biliares séricos antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la NASH es NASH con colestasis concomitante. En la colestasis, la liberación de bilis, incluidos los ácidos biliares, desde el hígado está bloqueada. Los ácidos biliares pueden dañar los hepatocitos (véase, p. ej., Perez MJ, Briz O. World J. Gastroenterol. 2009, vol. 15(14), p. 1677-1689) que probablemente provoque o incremente la progresión de la fibrosis (por ejemplo, cirrosis) y aumente el riesgo de carcinoma hepatocelular (véase, por ejemplo, Sorrentino P et al., Dig. Dis. Sci. 2005, vol. 50(6), p. 1130-1135 y Satapathy SK y Sanyal AJ. Semin. Liver Dis. 2015, vol. 35(3), p. 221-235). En algunas realizaciones, el tratamiento de la NASH incluye el tratamiento del prurito. En algunas realizaciones, el tratamiento de la NASH con colestasis concomitante incluye el tratamiento del prurito. En algunas realizaciones, un sujeto con NASH con colestasis concomitante presenta prurito.

[0082] En la Tabla 7 se proporcionan biomarcadores ejemplares para la NASH.

Tabla 7. Biomarcadores de NASH ejemplares

Biomarcadores de la fibrosis hepática	
Aspartato aminotransferasa (AST) a índice de la proporción de plaquetas (APRI)	
Proporción (AAR) de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)	
Puntaje de FIB-4 ¹	
Ácido hialurónico	
Citocinas proinflamatorias	
Un panel que incluye α2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) combinado con la edad y el sexo de un sujeto para generar una medida de la fibrosis y actividad necroinflamatoria en el hígado (p. ej., FIBROTEST®, FIBROSURE®)	
Un panel que incluye bilirrubina, gammaglutamiltransferasa, ácido hialurónico, α2-macroglobulina combinado con la edad y el sexo de un sujeto (p. ej., HEPASCOPE®)	
Un panel que incluye el inhibidor tisular de metaloproteínasa-1, ácido hialurónico y α2-macroglobulina (p. ej., FIBROSPECT®)	
Un panel que incluye el inhibidor tisular de metaloproteinasas 1 (TIMP-1), péptido amino-terminal de tipo III procógeno (PIIINP) y ácido hialurónico (HA) (p. ej., el puntaje de la fibrosis hepática mejorada (ELF) ²)	
Biomarcadores de la inflamación hepática^{4,5}	
Interleucina (IL) 6	
Interleucina (IL) 1β	
Factor de necrosis tumoral (TNF)-α	
Factor de crecimiento transformante (TGF)-β	
Proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)-1	
Proteína C reactiva (CRP)	
PAI-1	
Isoformas de colágeno (p. ej., Col1a1, Col1a2 y Col4a1)	
Cambio de la infiltración de macrófago (p. ej., un cambio del nivel de expresión de CD68)	

5

Referencias de la Tabla 7

10

[0083]

¹ McPherson et al., Gut. 2010, vol. 59(9), p. 1265-1269.² Adams, et al. Clin Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873.³ Lichtinghagen, et al. J Hepatol. 2013, vol. 59(2), p. 236-242.⁴ Neuman, et al. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014, vol. 28(11), p. 607-618.⁵ Patente de EE. UU. N.º 9.872.844.

15

[0084] Algunos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden mostrar una mayor fracción libre en plasma. En algunas realizaciones, la fracción libre es superior a aproximadamente 0,2%, por ejemplo, superior a aproximadamente 0,4%, por ejemplo, superior a aproximadamente 0,6%, por ejemplo, superior a aproximadamente 0,8%, por ejemplo, superior a aproximadamente 1,0%, por ejemplo, superior a aproximadamente 1,25%, por ejemplo, superior a aproximadamente 1,5%, por ejemplo, superior a aproximadamente 1,75%, por ejemplo, superior a aproximadamente 2,0%, por ejemplo, superior a aproximadamente 2,5%, por ejemplo, superior a aproximadamente 3%, por ejemplo, superior a aproximadamente 4%, por ejemplo, superior a aproximadamente 5%, por ejemplo, superior a aproximadamente 7,5%. 75%, superior al 2,0%, superior al 2,5%, superior al 3%, superior al 4%, superior al 5%, superior al 7,5%, superior al 10% o superior al 20%.

20

25

30

[0085] Algunos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden excretarse en la orina. En algunas realizaciones, la fracción del compuesto que se excreta en la orina es mayor que aproximadamente el 0,2%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 0,4%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 0,6%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 0,8%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 1,0%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 2%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 3%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 5%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 7,5%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 10%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 15%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 20%, como por ejemplo mayor que aproximadamente el 30%, o como por ejemplo mayor que aproximadamente el 50%.

[0086] Tras la absorción desde el intestino, algunos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden circular a través de la circulación enterohepática. En algunas realizaciones, la fracción del compuesto que circula a través de la circulación enterohepática es superior a aproximadamente el 0,1%, tal como superior a aproximadamente el 0,2%, tal como superior a aproximadamente el 0,3%, tal como superior a aproximadamente el 0,5%, tal como superior a aproximadamente el 1,0%, tal como superior a aproximadamente el 1,5%, superior al 2%, superior al 3%, superior al 5%, superior al 7%, superior al 10%, superior al 15%, superior al 20%, superior al 30% o superior al 50%.

[0087] Algunos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden provocar la excreción renal de sales biliares. En algunas realizaciones, la fracción de ácidos biliares circulantes que se excreta por vía renal es superior a aproximadamente el 1 %, tal como superior a aproximadamente el 2 %, tal como superior a aproximadamente el 5 %, tal como superior a aproximadamente el 7 %, tal como superior a aproximadamente el 10 %, tal como superior a aproximadamente el 15 %, tal como superior a aproximadamente el 20 %, o tal como superior a aproximadamente el 25 %.

[0088] Algunos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden mostrar una permeabilidad mejorada u óptima. La permeabilidad puede medirse en células Caco2, y los valores se dan como valores Papp (permeabilidad aparente) en cm/s. En algunas realizaciones, la permeabilidad es mayor que al menos aproximadamente $0,1 \times 10^{-6}$ cm/s, tal como mayor que aproximadamente $0,2 \times 10^{-6}$ cm/s, tal como mayor que aproximadamente $0,4 \times 10^{-6}$ cm/s, tal como mayor que aproximadamente $0,7 \times 10^{-6}$ cm/s, tal como mayor que aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ cm/s, tal como mayor que aproximadamente 2×10^{-6} cm/s, tal como mayor que aproximadamente 3×10^{-6} cm/s, tal como mayor que aproximadamente 5×10^{-6} cm/s, tal como mayor que aproximadamente 7×10^{-6} cm/s, tal como mayor que aproximadamente 10×10^{-6} cm/s, tal como mayor que aproximadamente 15×10^{-6} cm/s.

[0089] Algunos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden mostrar una biodisponibilidad mejorada u óptima. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral es superior a aproximadamente el 5%, tal como superior a aproximadamente el 7%, tal como superior a aproximadamente el 10%, tal como superior a aproximadamente el 15%, tal como superior a aproximadamente el 20%, tal como superior a aproximadamente el 30%, tal como superior a aproximadamente el 40%, tal como superior a aproximadamente el 50%, tal como superior a aproximadamente el 60%, tal como superior a aproximadamente el 70% o tal como superior a aproximadamente el 80%. En otras realizaciones, la biodisponibilidad oral se sitúa entre el 10 y el 90%, por ejemplo, entre el 20 y el 80%, entre el 30 y el 70% o entre el 40 y el 60%.

[0090] Algunos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser un sustrato para transportadores relevantes en el riñón.

[0091] Algunos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden dar lugar a concentraciones de ácidos biliares en el intestino, el hígado y en el suero que no causan efectos gastrointestinales adversos.

[0092] Algunos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden disminuir la concentración de ácidos biliares en el hígado sin causar trastornos gastrointestinales como la diarrea.

[0093] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "en tratamiento" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otros casos, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar una vez resueltos los síntomas, por ejemplo para prevenir o retrasar su reaparición.

[0094] Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de base de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida, tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal de sodio o potasio), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, una sal de calcio o magnesio), una sal

de amonio, o una sal con una base orgánica que proporcione un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina o tris-(2-hidroxietil)amina.

[0095] Algunos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Debe entenderse que la invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que poseen actividad inhibidora de ASBT y/o LBAT. La invención también abarca todas y cada una de las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad inhibidora de ASBT y/o LBAT. Ciertos compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas estas formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de ASBT y/o LBAT.

[0096] En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, cargas, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes. En general, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse de manera convencional utilizando excipientes convencionales.

[0097] Ejemplos de cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico dihidratado, sulfato de calcio, lactosa (como lactosa monohidratada), sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, almidón seco, almidones hidrolizados y almidón pregelatinizado. En ciertas realizaciones, el relleno es manitol y/o celulosa microcristalina.

[0098] Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (como sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas (como goma de acacia y goma tragacanto), alginato de sodio, derivados de celulosa (como hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa), hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa) y polímeros sintéticos (como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico y polivinilpirrolidona (povidona)). En ciertas realizaciones, el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).

[0099] Ejemplos de desintegrantes adecuados incluyen, entre otros, almidón seco, almidón modificado (como almidón (parcialmente) pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y carboximetilalmidón de sodio), ácido algínico, derivados de la celulosa (como la carboximetilcelulosa sódica, la hidroxipropilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC)) y polímeros reticulados (como la carmelosa, la croscarmelosa sódica, la carmelosa cálcica y el PVP reticulado (crospovidona)). En ciertas realizaciones, el desintegrante es croscarmelosa sódica.

[0100] Ejemplos de deslizantes y lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, sílice coloidal, dióxido de silicio acuoso, silicato de magnesio sintético, óxido de silicio granulado fino, almidón, lauril sulfato sódico, ácido bórico, óxido de magnesio, ceras (como la cera de carnauba), aceite hidrogenado, polietilenglicol, benzoato sódico, polietilenglicol y aceite mineral. En ciertas realizaciones, el deslizante o lubricante es estearato de magnesio o sílice coloidal.

[0101] La composición farmacéutica puede recubrirse convencionalmente con una o más capas de recubrimiento. También se contemplan capas de recubrimiento entérico o capas de recubrimiento para la liberación retardada o dirigida del compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las capas de recubrimiento pueden comprender uno o más agentes de recubrimiento y, opcionalmente, plastificantes y/o pigmentos (o colorantes).

[0102] Ejemplos de agentes de recubrimiento adecuados incluyen, entre otros, polímeros a base de celulosa (como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa), hidroxipropilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), polímeros a base de vinilo (como el alcohol polivinílico) y polímeros a base de ácido acrílico y sus derivados (como los copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, los copolímeros de ácido metacrílico, los copolímeros de metacrilato de metilo, los copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, los copolímeros de ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico). En ciertas realizaciones, el agente de recubrimiento es hidroxipropilmetilcelulosa. En otras realizaciones, el agente de recubrimiento es alcohol polivinílico.

[0103] Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, entre otros, citrato de trietilo, triacetato de glicerilo, citrato de tributilo, ftalato de dietilo, citrato de tributilo de acetilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicol. En ciertas realizaciones, el plastificante es polietilenglicol.

[0104] Ejemplos de pigmentos adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio, óxidos de hierro (como óxidos de hierro amarillo, marrón, rojo o negro) y sulfato de bario.

[0105] La composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para administración oral, para inyección parenteral (incluyendo inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular e intravascular), para administración tópica o para administración rectal. En una realización preferida, la composición farmacéutica se presenta en una forma adecuada

para la administración oral, como un comprimido o una cápsula.

[0106] La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico tratante, al determinar el régimen apropiado y el nivel de dosificación para un paciente en particular.

[0107] La cantidad del compuesto a administrar variará en función del paciente tratado, y puede oscilar entre aproximadamente 1 µg/kg de peso corporal y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Una forma de dosis unitaria, como un comprimido o una cápsula, contendrá normalmente entre 1 y 250 mg de principio activo, por ejemplo, entre 1 y 100 mg, o entre 1 y 50 mg, o entre 1 y 20 mg, por ejemplo, entre 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o dividida en una, dos, tres o más dosis unitarias. Una dosis diaria administrada por vía oral de un modulador de ácidos biliares es preferiblemente de 0,1 a 250 mg, más preferiblemente de 1 a 100 mg, de 1 a 5 mg, de 1 a 10 mg, de 1 a 15 mg o de 1 a 20 mg.

[0108] En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento. La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como medicamento.

[0109] En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de cualquiera de las enfermedades aquí mencionadas.

Terapia Combinada

[0110] En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con al menos otro agente terapéuticamente activo, como con uno, dos, tres o más agentes terapéuticamente activos. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el al menos otro agente terapéuticamente activo pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado. Los agentes terapéuticamente activos que son adecuados para su combinación con los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, agentes activos conocidos que son útiles en el tratamiento de cualquiera de las condiciones, trastornos y enfermedades antes mencionados.

[0111] En una realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con otro inhibidor de ASBT. Los inhibidores de ASBT adecuados se describen en los documentos WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/03818, WO 98/07449, WO 98/40375, WO 99/35135 se describen inhibidores de ASBT adecuados, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 02/32428, WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022286, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/061663, WO 03/091232, WO 03/106482, WO 2004/006899, WO 2004/076430, WO 2007/009655, WO 2007/009656, WO 2011/137135, WO 2019/234077, WO 2020/161216, WO 2020/161217, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205, EP 1535913 y EP 3210977.

[0112] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un aglutinante de ácidos biliares (también denominado secuestrante de ácidos biliares o resina), como colestevlam, colestiramina o colestipol. En una realización preferida de dicha combinación, el aglutinante de ácidos biliares está formulado para su liberación en el colon. Ejemplos de tales formulaciones se divulgan en, por ejemplo, WO 2017/138877, WO 2017/138878, WO 2019/032026 y WO 2019/032027.

[0113] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de DPP-IV, incluyendo gliptinas tales como sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, gemigliptina, anagliptina, teneligliptina, alogliptina, trelagliptina, omarigliptina, evogliptina, gosogliptina y dutogliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

[0114] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la HMG CoA reductasa, como fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, pitavastatina, mevastatina, rosuvastatina, bervastatina o dalvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0115] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, como la ezetimiba, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0116] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista PPAR alfa, incluidos fibratos como clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clonofibrato, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, ronifibrato y simfibrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 **[0117]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista PPAR gamma, incluidas las tiazolidinedionas, como pioglitazona, rosiglitazona y lobeglitazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- [0118]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista dual PPAR alfa/gamma, incluidos glitazares como saroglitazar, aleglitazar, muraglitazar o tesaglitazar, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 **[0119]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista dual PPAR alfa/delta, como el elafibranor.
- [0120]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista PPAR pan (es decir, un agonista PPAR que tiene actividad en todos los subtipos: α , γ y δ), como IVA337.
- 15 **[0121]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con moduladores del receptor X farnesoide (FXR), incluidos agonistas de FXR como cafestol, ácido quenodesoxicólico, ácido 6 α -etil-quenodesoxicólico (ácido obeticólico; INT-747), fexaramina, tropifexor, cilofexor y MET409.
- 20 **[0122]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un modulador del receptor TGR5, incluyendo agonistas TGR5 como el ácido 6 α -etil-23(S)-metilcólico (INT-777).
- 25 **[0123]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista dual FXR/TGR5 como INT-767.
- [0124]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con ácido ursodesoxicólico (UDCA). En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en combinación con ácido nor-ursodesoxicólico (nor-UDCA).
- 30 **[0125]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un modulador de FGF19, como NGM282.
- 35 **[0126]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista de FGF21, como BMS-986036.
- [0127]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la integrina, como PLN-74809 y PLN-1474.
- 40 **[0128]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de CCR2/CCR5, como cenicriviroc.
- [0129]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la proteasa caspasa, como emricasan.
- 45 **[0130]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de galectina-3, como GR-MD-02.
- 50 **[0131]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la esteroil-CoA desaturasa (SCD), como el aramchol (ácido araquidil amido colanoico).
- 55 **[0132]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1), como selonsertib.
- [0133]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de LOXL2, como simtuzumab.
- 60 **[0134]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de ACC, tal como GS-0976.
- 65 **[0135]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista del receptor- β de la hormona tiroidea, como MGL3196.

- [0136]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista del GLP-1 como la liraglutida.
- 5 **[0137]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un péptido similar al glucagón dual y agonistas del receptor de glucagón, como SAR425899.
- 10 **[0138]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor del transportador mitocondrial de piruvato, como MSDC-0602K.
- [0139]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agente antioxidante, como la vitamina E.
- 15 **[0140]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de SGLT1, un inhibidor de SGLT2 o un inhibidor dual de SGLT1 y SGLT2. Ejemplos de tales compuestos son dapagliflozina, sotagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, LIK066 y SGL5213.
- 20 **[0141]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT2), como DGAT2RX y PF-06865571.
- [0142]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la sintasa de ácidos grasos (FASN), como TVB-2640.
- 25 **[0143]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), como PXL-770.
- [0144]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista del receptor de glucocorticoides (GR), un antagonista del receptor de mineralocorticoides (MR), o un antagonista dual GR/MR. Ejemplos de tales compuestos son MT-3995 y CORT-118335.
- 30 **[0145]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista del receptor cannabinoide 1 (CB1), como IM102.
- 35 **[0146]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un activador de Klothoβ (KLB) y del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), tal como MK-3655 (anteriormente conocido como NGM-313).
- 40 **[0147]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor del ligando de quimioquinas (motivo c-c) 24 (CCL24), como CM101.
- [0148]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista A3, como PBF-1650.
- 45 **[0149]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista del receptor P2x7, tal como SGM 1019.
- [0150]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con agonistas del receptor P2Y13, como CER-209.
- 50 **[0151]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un oxisterol sulfatado, como Dur-928.
- 55 **[0152]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista de los receptores de leucotrieno D4 (LTD4), como MN-001.
- [0153]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de células T asesinas naturales de tipo 1 (NKT1), como GRI-0621.
- 60 **[0154]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un compuesto anti-lipopolisacárido (LPS), como IMM-124E.
- [0155]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de VAP1, como BI1467335.
- 65

- [0156] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista del receptor de adenosina A3, tal como CF-102.
- 5 [0157] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un activador de SIRT-1, como NS-20.
- [0158] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista del receptor 1 del ácido nicotínico, como ARI-3037MO.
- 10 [0159] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista de TLR4, como JKB-121.
- [0160] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la cetohexokinasa, como PF-06835919.
- 15 [0161] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista del receptor de adiponectina, como ADP-335.
- [0162] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de autotaxina, como PAT-505 y PF8380.
- 20 [0163] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista del receptor 3 de quimioquinas (motivo c-c) (CCR3), como bertilimumab.
- [0164] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un estimulador del canal de cloruro, como cobiprostona y lubiprostona.
- 25 [0165] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la proteína de choque térmico 47 (HSP47), como ND-L02-s0201. En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor del factor de transcripción de la proteína de unión a elementos reguladores del esteroide (SREBP), como CAT-2003 y MDV-4463.
- 30 [0166] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con una biguanidina, como la metformina.
- [0167] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con insulina.
- 35 [0168] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa y/o un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa.
- [0169] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con una sulfonilurea, como glipizid, glibenclamid y glimepirid.
- 40 [0170] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con una meglitinida, como repaglinida, nateglinida y ormgilitinida.
- [0171] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la glucosidasa, como acarbosa o miglitol.
- 45 [0172] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la escualeno sintasa, como TAK-475.
- [0173] En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de PTPB1, como trodusquemina, ertiprotafib, JTT-551 y claramina.
- 50

Preparación de compuestos

- 60 [0174] Los compuestos de la invención pueden prepararse como un ácido libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante los procesos descritos a continuación. A lo largo de la siguiente descripción de dichos procesos se entiende que, cuando sea apropiado, se añadirán grupos protectores adecuados a los diversos reactivos e intermedios, y posteriormente se eliminarán de los mismos, de un modo que será fácilmente comprendido por un experto en el arte de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar tales grupos protectores así como ejemplos de grupos protectores convenientes se describen por ejemplo en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis por P.G.M Wutz y T.W. Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons, Hoboken, 2006.
- 65

Métodos generales

[0175] Todos los disolventes utilizados eran de grado analítico. Para las reacciones se utilizaron de forma rutinaria disolventes anhidros disponibles en el mercado. Los materiales de partida procedían de fuentes comerciales o se prepararon según los procedimientos de la bibliografía. La temperatura ambiente se refiere a 20 - 25 °C. Las composiciones de las mezclas de disolventes se indican como porcentajes o relaciones de volumen.

LCMS:**[0176]**

Nombre del instrumento: Agilent 1290 infinity II.

Método A: Fase móvil: A: 0,1% HCOOH en agua; ACN (95:5), B: ACN; caudal: 1,5 mL/min; columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm) 3,5 µm.

Método B: Fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: ACN; caudal: 1,2 mL/min; columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm.

Método C: Fase móvil: A: 0,1% HCOOH en agua; ACN (95:5), B: ACN; caudal: 1,5 mL/min; columna: ATLANTIS dC18 (50 x 4,6 mm), 5 µm.

Método D: Fase móvil: A: 10 mM NH₄OAc en agua, B: ACN; caudal: 1,2 mL/min; columna: Zorbax Extend C18 (50 x 4,6 mm) 5 µm.

Método E: Fase móvil: A: 0,1% TFA en agua; ACN (95:5), B: 0,1% TFA en ACN; caudal: 1,5 mL/min; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm.

Método F: Fase móvil: A: 0,1% TFA en agua, B: 0,1% TFA en ACN; caudal: 0,8 mL/min; columna: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (50 x 2,1 mm), 1,8 µm.

Método G: Fase móvil: A: 0,1% TFA en agua, B: 0,1% TFA en ACN; caudal: 0,8 mL/min; columna: Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50 mm), 1,7 µm.

Método H: Fase móvil: A: 10 mM NH₄OAc, B: 100% ACN; caudal: 0,8 mL/min; Columna: Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50) mm; 1,7 µm.

Método I: Fase móvil: A: 0,1% HCOOH en agua; ACN (95:5), B: ACN; caudal: 0,8 mL/min; Columna: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (2,1 x 50) mm, 1,8 µm.

Método J: Fase móvil: A: 0,1% TFA en agua, B: ACN; Caudal: 1,0 mL/min; Columna: Zorbax Extend C18 (50 x 4,6 mm), 5 µm.

UPLC:**[0177]**

Nombre del instrumento: waters Acquity I Class

Método A: Fase móvil: A: 0,1% HCOOH en agua, B: 0,1% HCOOH en ACN; Caudal: 0,8 mL/min; Columna: Acquity UPLC HSS T3 (2,1 x 50) mm; 1,8 µm.

HPLC:**[0178]**

Nombre del instrumento: Instrumentos de la serie Agilent 1260 Infinity II según el seguimiento mediante % con detección UV (maxplot).

Método A: Fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: ACN; caudal: 1,0 mL/min; columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 µm).

Método B: Fase móvil: A: 0,1% TFA en agua, B: 0,1% TFA en ACN; caudal: 2,0 mL/min; columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 µm).

Método C: Fase móvil: A: 10 mM NH₄OAc en agua mili-q, B: ACN; caudal: 1,0 mL/min; columna: Phenomenex Gemini C18 (150 x 4,6 mm, 3,0 µm).

Método D: Fase móvil: A: 0,1% TFA en agua, B: ACN; caudal: 1,0 mL/min; columna: ATLANTIS dC18 (250 x 4,6 mm, 5,0 µm).

Método E: Fase móvil: A: 0,1% TFA en agua, B: ACN, caudal: 2,0 mL/min; columna: X-Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 µm).

SFC Quiral:**[0179]**

Nombre del instrumento: PIC SFC 10 (analítico)

La proporción entre CO₂ y co-disolvente oscila entre 60:40 y 80:20

Método A: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en IPA; caudal: 3 mL/min; columna: YMC Amylose-SA

(250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método B: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en IPA; caudal: 3 mL/min; columna: Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método C: Fase móvil: 20 mM de amoníaco en metanol; caudal: 3 mL/min; columna: YMC Cellulose-SC (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método D: Fase móvil: metanol; caudal: 3 mL/min; columna: Lux A1 (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método E: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en metanol; caudal: 5 mL/min; columna: Lux C4.

Método F: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en metanol; caudal: 3 mL/min; columna: YMC Cellulose-SC.

Método G: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en metanol; caudal: 3 mL/min; columna: Lux A1.

Método H: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en IPA; caudal: 3 mL/min; columna: Lux A1 (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método I: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en metanol; caudal: 3 mL/min; columna: CCS quiral (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método J: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en IPA; caudal: 5 mL/min; columna: YMC Cellulose-SC AD-H (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método K: Fase móvil: 0,5% Isopropilamina en metanol; caudal: 4 mL/min; columna: (R,R)-Whelk-01 (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método L: Fase móvil: 0,5% Isopropilamina en IPA; caudal: 3 mL/min; columna: Chiralcel OX-H (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método M: Fase móvil: 0,5% Isopropilamina en IPA; caudal: 5 mL/min; columna: YMC Cellulose-SC (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método N: Fase móvil: metanol; caudal: 5 mL/min; columna: Chiralcel OX-H (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método O: Fase móvil: 0,1% Isopropilamina en IPA:metanol (1:1), caudal: 3 mL/min; columna: Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método P: Fase móvil: 0,5% Isopropilamina en metanol; caudal: 3 mL/min; columna: Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método Q: Fase móvil: IPA; caudal: 3 mL/min; columna: Lux A1 (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método R: Fase móvil: 0,1% Isopropilamina en IPA:metanol (1:1), caudal: 3 mL/min; columna: Lux A1 (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método S: Fase móvil: 0,5% Isopropilamina en metanol; caudal: 3 mL/min; columna: Chiralpak OX-H (250 x 4,6 mm, 5 µm).

Método T: Fase móvil: 0,5% Isopropilamina en IPA; caudal: 4 mL/min; columna: YMC Cellulose-SB (250 x 4,6 mm, 5 µm).

HPLC Prep.:

[0180]

Nombre del instrumento: Agilent 1290 Infinity II

Método A: Fase móvil: A: 0,1% TFA en agua; Fase móvil; B: 0,1% TFA en ACN; caudal: 2,0 mL/min; Columna: X-Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 µm).

Método B: Fase móvil: A: 10 mM NH₄OAc en agua; B: ACN; caudal: 35 mL/min; columna: X select C18 (30 x 150 mm, 5 µm).

Método C: Fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua; B: ACN; caudal: 1,0 mL/min; columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 µm).

Método D: Fase móvil: A: 0,1% HCOOH en agua; B: ACN; caudal: 1,0 mL/min; columna: X-select C18 (30 x 150 mm, 5 µm).

SFC Preparativa Quiral:

[0181]

Nombre del instrumento: PIC SFC 100 y PSC SFC 400

La proporción entre CO₂ y co-disolvente oscila entre 60:40 y 80:20

Método A: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en IPA; caudal: 3 mL/min; columna: YMC Amylose-SA (250 x 30 mm, 5 µm).

Método B: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en IPA; caudal: 3 mL/min; columna: Chiralpak AD-H (250 x 30 mm, 5 µm).

Método C: Fase móvil: 20 mM de amoníaco en metanol; caudal: 3 mL/min; columna: YMC Cellulose-SC (250 x 30 mm, 5 µm).

Método D: Fase móvil: metanol; caudal: 3 mL/min; columna: CCS quiral (250 x 30 mm, 5 µm).

Método E: Fase móvil: metanol; caudal: 3 mL/min; columna: Lux A1 (250 x 30 mm, 5 µm).

Método F: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en IPA; caudal: 3 mL/min; columna: Lux A1 (250 x 30 mm, 5 µm).

Método G: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en metanol; caudal: 3 mL/min; columna: CCS quiral

(250 x 30 mm, 5 µm).

Método H: Fase móvil: 0,5% de isopropilamina en metanol; caudal: 5 mL/min; columna: Chiralcel OX-H (250 x 30 mm, 5 µm).

5 *Abreviaturas:*

[0182]

ACN acetonitrilo
 10 BOC terc-butoxicarbonilo
 DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
 DCM diclorometano
 DMA dimetilacetamida
 DMF dimetilformamida
 15 IPA alcohol isopropílico
 LCMS cromatografía líquida - espectrometría de masas
 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
 PE éter de petróleo
 SFC cromatografía de fluidos supercríticos
 20 TFA ácido trifluoroacético
 THF tetrahidrofurano
 TLC cromatografía en capa fina
 UPLC Cromatografía líquida de ultra alta resolución

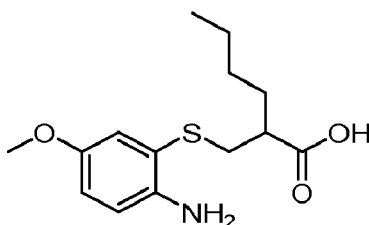
25 **[0183]** La invención se describirá ahora mediante los siguientes ejemplos que no limitan la invención en ningún aspecto.

EJEMPLOS

Intermedio 1

30 **Ácido 2-(((2-Amino-5-metoxifenil)tio)metil)hexanoico**

[0184]



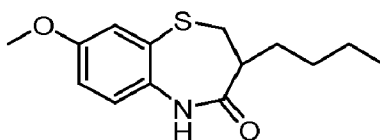
45 **[0185]** A una solución agitada de 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (15,0 g, 0,08 mol) en agua (300 mL), se añadió KOH (74,7 g, 1,33 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 120 °C. Una vez completada la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota una solución de ácido 2-(bromometil) hexanoico (20,0 g, 0,095 mol) en THF (100 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Tras el consumo del material de partida (monitorizado por LCMS), la mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl concentrado (pH ~2). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se envió como tal al siguiente paso sin ninguna purificación adicional. **Rendimiento:** 19,8 g (crudo, goma marrón).

55 **[0186]** LCMS: (Método A) 284.2 (M⁺+H), Rt. 1,89 min, 86,69% (Máx).

Intermedio 2

60 **3-butil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona**

[0187]



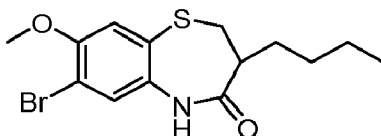
[0188] A una solución agitada de ácido 2-(((2-amino-5-metoxifenil) tio) metil) hexanoico (Intermedio 1; 19,8 g, 0,069 mol) en EtOAc (200 mL) a 0 °C, se añadieron gota a gota trietilamina (19,5 mL, 0,139 mol) y solución de anhídrido 1-propanofosfónico (50% en EtOAc; 31,1 g, 0,09 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se extinguió con agua (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 64% (12,0 g, líquido marrón).

[0189] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.971-6.94 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.23-1.11 (m, 6H), 0.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 266.2 (M⁺+H), Rt. 2,31 min, 98,96% (Máx).

Intermedio 3

7-Bromo-3-butil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

[0190]



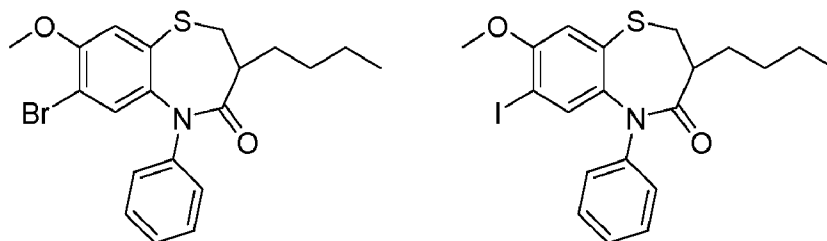
[0191] A una solución agitada de 3-butil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 2; 10 g, 0,03 mol) en ACN (50 mL) y DCM (50 mL) a 0 °C, se añadió N-bromo succinimida (8,04 g, 0,045 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por UPLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El crudo resultante se extinguió con agua (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 10% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 70% (9,16 g, sólido gomoso marrón).

[0192] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.63 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.49-2.49 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.25-1.07 (m, 5H), 0.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 344.1 (M⁺), Rt. 2,53 min, 97,48% (Máx).

Intermedio 4

7-bromo-3-butil-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y 3-butil-7-iodo-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

[0193]



[0194] A una solución agitada de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzo-1,5-tiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 3; 5,5 g, 0,015 mol) en yodobenceno (55 mL), se añadieron yoduro de cobre (I) (0,304 g, 0,001 mol) y K₂CO₃ (4,41 g, 0,031 mol) y la solución se purgó con nitrógeno durante 20 minutos para desgasificar. A continuación se añadió tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (1,0 g, 0,003 mol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 16 horas a 135 °C. Una vez completada la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 6% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener una mezcla de los

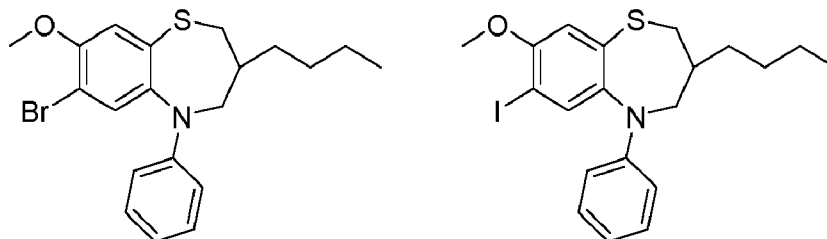
compuestos base. **Rendimiento:** 66% (4,43 g, goma marrón; rendimiento global).

[0195] **LCMS:** (Método A) 420,0 (M^+), Rt. 3,09 min, 49,30% (Máx) para el compuesto 7-bromo y 468,0 ($M^+ + H$), Rt. 3,15 min, 47,54% (Máx) para el compuesto 7-iodo.

Intermedio 5

7-bromo-3-butil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3-butil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

[0196]

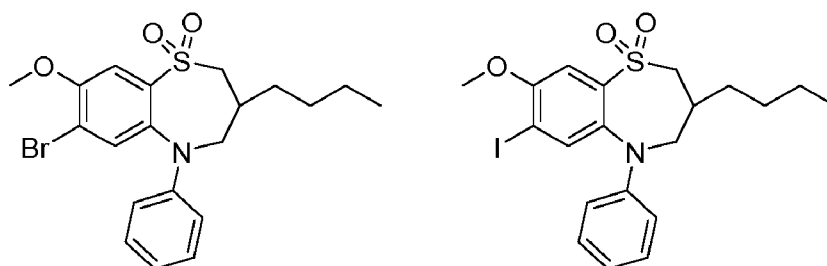


[0197] A una solución agitada de una mezcla de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y 3-butil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 4; 7,0 g de 0,016 mol) en THF (70 mL) a 0 °C se añadió gota a gota dimetilsulfuro de borano (2M en THF; 25 mL de 0,049 mol). 0 g, 0,016 mol) en THF (70 mL) a 0 °C se añadió gota a gota dimetilsulfuro de borano (2M en THF; 25 mL, 0,049 mol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas a 65 °C. Una vez completada la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se extinguió con metanol (15 mL) y se calentó durante 2 horas a 65 °C. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material crudo resultante se envió como tal al paso siguiente sin más purificación. **Rendimiento:** 7,2 g (crudo, goma blanca). **LCMS:** (Método A) 406,1 (M^+), Rt. 2,47 min, 57,90% (Máx) para el compuesto 7-bromo, 454,1 ($M^+ + H$), Rt. 2,66 min, 40,08% (Máx) para el compuesto 7-iodo.

Intermedio 6

1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3-butil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

[0198]



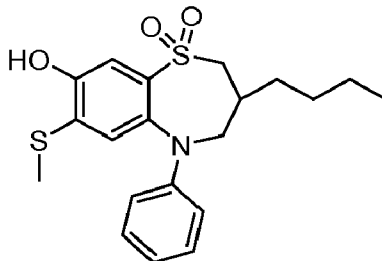
[0199] A una solución agitada de una mezcla de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3-butil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 5; 7,2 g, 0,02 mol) en THF (50 mL) y agua (22 mL) se añadió oxona (54,45 g, 0,177 mol). 2 g, 0,02 mol) en THF (50 mL) y agua (22 mL), se añadió oxona (54,45 g, 0,177 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Büchner y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 7% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener una mezcla de los compuestos base. **Rendimiento:** 90% (7,0 g, goma blanquecina, rendimiento global).

[0200] **LCMS:** (Método E) 438,0 (M^+) para el compuesto 7-bromo y 486,0 ($M^+ + H$), para el compuesto 7-iodo, Rt. 2,75 min, 92,14% (Máx).

Intermedio 7

1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetra-1,5-hidrobenzotiazepina

[0201]

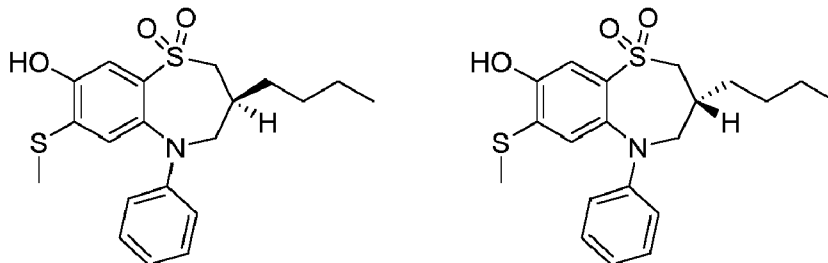


[0202] A una solución agitada de una mezcla de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetra-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3-butil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetra-1,5-benzotiazepina (Intermedio 6; 3.0 g, 0,006 mol) en DMF (30 mL), se añadió tiometóxido sódico (2,39 g, 0,034 mol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 65 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió con agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 18% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 93% (2,5 g, sólido blanquecino). **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.75 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.00-2.22 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 392.2 (M⁺+H), Rt. 2,62 min, 96,86% (Máx).

Intermedio 8

1,1-dióxido de (S)-3-butil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetra-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de (R)-3-butil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetra-1,5-benzotiazepina

[0203]



[0204] Los dos enantiómeros del 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetra-1,5-benzotiazepina racémico (Intermedio 7; 500 mg, 1,27 mmol) se separaron por SFC preparativa quiral (Instrument: Pic SFC 100); Fase móvil: CO₂; metanol; Caudal: 4 mL/min; Columna: YMC Amylose-C; Longitud de onda: 280 nm; Duración del ciclo: 5 min; Contrapresión: 100 bar. El material se concentró al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

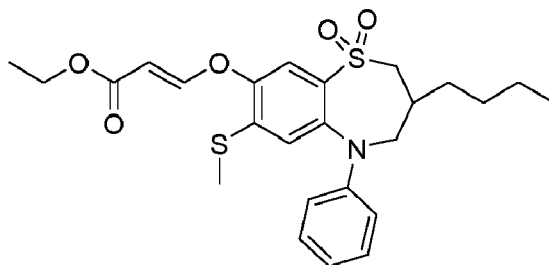
[0205] Enantiómero 1: **Rendimiento:** 45% (500 mg, sólido marrón claro). **LCMS:** (Método E) 392.1 (M⁺+H), Rt. 3,048 min, 97,00% (Máx). **SFC:** (Método F) Rt. 1,77 min, 96,55% (Máx).

[0206] Enantiómero 2: **Rendimiento:** 45% (500 mg, sólido marrón claro). **LCMS:** (Método E) 392.1 (M⁺+H), Rt. 2,907 min, 90,95% (Máx). **SFC:** (Método F) Rt. 3,65 min, 96,89% (Máx).

Intermedio 9

(E)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetra-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de etilo

[0207]



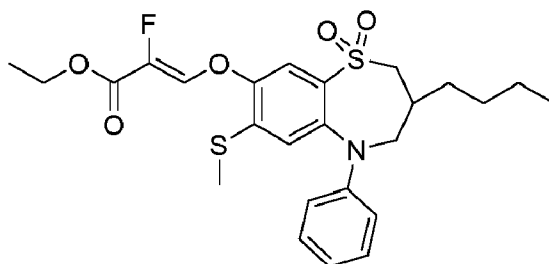
[0208] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 7, 0,2 g, 0,51 mmol) en THF (5 mL), se añadieron DABCO (0,06 g, 0,05 mmol) y propiolato de etilo (0,075 g, 0,76 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua helada y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 8-9% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base: **Rendimiento:** 90% (0,23 g, goma incolora).

[0209] LCMS: (Método E) 490.2 (M⁺+H), Rt. 2,75 min, 90,08% (Máx).

Intermedio 10

(Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0210]



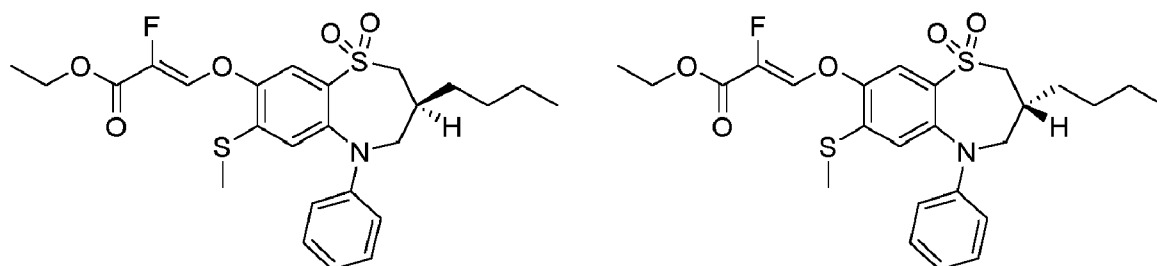
[0211] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina (intermedio 7; 300 mg, 0,76 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C, se añadió porciones de NaH al 60% (99 mg, 2,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. A continuación se añadió 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo (374 mg, 1,72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 60 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la masa de reacción se enfrió a 0 °C, se extinguió con HCl diluido (1,5 N, pH ~4) y se diluyó con agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío para obtener el compuesto base en bruto, que se envió como tal al paso siguiente sin más purificación. **Rendimiento:** 0,17 g (crudo, sólido gomoso marrón).

[0212] LCMS: (Método A) 508.1 (M⁺+H), Rt. 2,95 min, 39,38% (Máx).

Intermedio 11

(S)-(Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo y (R)-(Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0213]



[0214] A una solución agitada del enantiómero 1 de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 8; 500 mg, 1,27 mmol) en DMF (8 mL) a 0 °C, se añadió porciones de NaH al 60% (166 mg, 4,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo (0,41 mL, 3,19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 70 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se extinguió con HCl 1,5 N (pH ~4) y se diluyó con agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 7-15% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base.

[0215] El enantiómero 2 del compuesto base se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento, partiendo de 500 mg del enantiómero 2 del intermedio 8. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

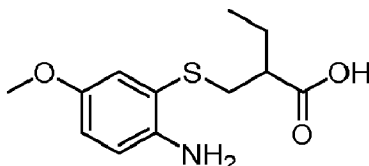
[0216] Enantiómero 1: **Rendimiento:** 650 mg (crudo, sólido blanco). **LCMS:** (Método A) 508.2 (M⁺+H), Rt. 2,96 min, 92,04% (Máx).

[0217] Enantiómero 2: **Rendimiento:** 92% (600 mg, sólido blanco). **LCMS:** (Método E) 508.2 (M⁺+H), Rt. 3,42 min, 96,34% (Máx).

Intermedio 12

Ácido 2-(((2-amino-5-metoxifenil)tio)metil)butanoico

[0218]



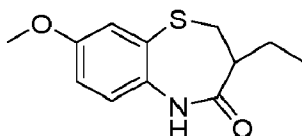
[0219] A una solución de 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (13 g, 0,072 mol) en agua (260 mL), se añadió KOH (64,7 g, 1,15 mol) y la mezcla de reacción se calentó durante 48 horas a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C. Se añadió gota a gota una solución de ácido 2-(bromometil) butanoico (10,4 g, 0,06 mol) en THF (60 mL) y se calentó la mezcla de reacción durante 16 horas a 70 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), se extinguió la mezcla de reacción y se acidificó con ácido conc. HCl y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua helada (150 mL) y salmuera (150 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y la solución resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 14,5 g (crudo, líquido marrón).

[0220] **LCMS:** (Método E) 256.2 (M⁺+H), Rt. 1,50 min, 50,35% (máx).

Intermedio 13

3-etil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

[0221]



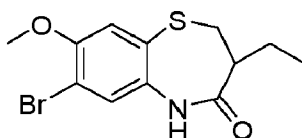
[0222] A una solución de ácido 2-(((2-amino-5-metoxifenil)tio)metil)butanoico (Intermedio 12; 14,9 g, 0,06 mol) en EtOAc (150 mL), se añadió trietilamina (16,3 mL, 0,12 mol) y la solución se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de anhídrido 1-propanofosfónico (50% en EtOAc; 26 g, 0,08 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua helada (50 mL) y se diluyó con EtOAc (100 mL). La parte orgánica se lavó con agua helada (100 mL) y salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 18% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 44% (6,2 g, sólido amarillo).

[0223] LCMS: (Método A) 238.1 (M⁺+H), Rt. 1,96 min, 87,42% (máx).

Intermedio 14

7-bromo-3-etil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(SH)-ona

[0224]



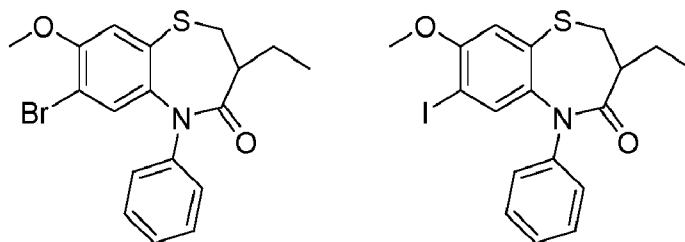
[0225] A una solución de 3-etil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 13; 6,2 g, 0,03 mol) en DCM (30 mL) y ACN (30 mL) a 0 °C, se añadió porciones de N-bromo succinimida (5,58 g, 0,03 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua helada (70 mL) y salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 10% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 34% (2,8 g, sólido marrón pálido).

[0226] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.66 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 1H), 0.78-0.73 (m, 3H). **LCMS:** (Método E) 315.9 (M⁺), Rt. 2,44 min, 50,63% (máx).

Intermedio 15:

7-bromo-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y 3-etil-7-iodo-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

[0227]



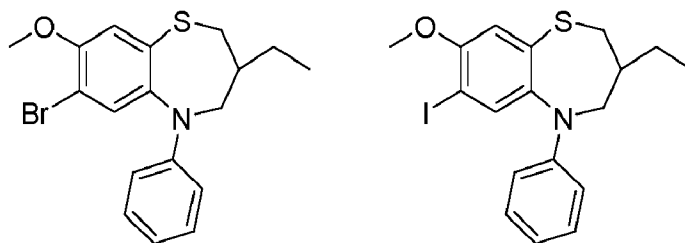
[0228] A una solución desgasificada de 7-bromo-3-etil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 14; 1,6 g, 5,05 mmol) en yodobenceno (16 mL) se añadieron K₂CO₃ (1,4 g, 10,2 mmol) y tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (0,32 g, 1,01 mmol) y Cul (0,1 g, 0,01 mmol). 4 g, 10,2 mmol), tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (0,32 g, 1,01 mmol) y Cul (0,1 g, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 135 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se diluyó con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró, se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 10% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 54% (1,9 g, sólido gomoso marrón).

[0229] **LCMS:** (Método A) 394.0 (M⁺+2), Rt. 2,82 min, 34,92% (máx.) para el compuesto 7-bromo sustituido y 439,9 (M⁺+H), Rt. 2,88 min, 31,38% (máx.) para el compuesto 7-yodo sustituido.

Intermedio 16

7-bromo-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3-etil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

[0230]



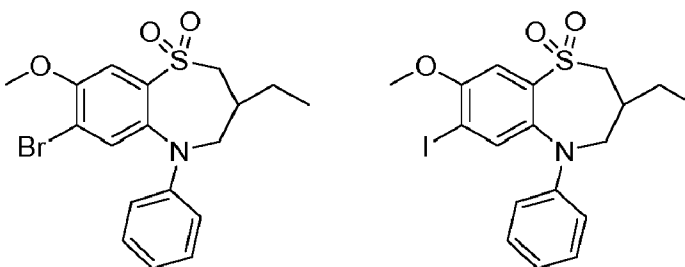
[0231] A una solución de una mezcla de 7-bromo-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y 3-etil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 15; 1.9 g, 4,84 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C, se añadió dimetilsulfuro de borano (solución 2M en THF, 7,2 mL, 14,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 75 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió metanol (10 mL) gota a gota y la mezcla se calentó durante 2 horas a 60 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se particionó entre agua (30 mL) y EtOAc (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 2,5 g (crudo, goma marrón).

[0232] LCMS: (Método A) 378.1 (M⁺), Rt. 3,50 min, 14,77% (máx.) para el compuesto 7-bromo sustituido y 426,1 (M⁺+H), Rt. 3,62 min, 11,01% (máx.) para el compuesto 7-yodo sustituido.

Intermedio 17

1,1-dióxido de 7-bromo-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3-etil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

[0233]



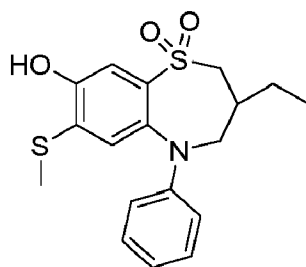
[0234] A una solución de una mezcla de 7-bromo-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3-etil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 16; 2.5 g, 6,60 mmol) en una mezcla de THF y agua (8:2, 25 mL), se añadió oxona (20,3 g, 66,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua helada (50 mL) y salmuera (50 mL). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 13% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 55% (1,5 g, goma marrón).

[0235] LCMS: (Método A) 410.0 (M⁺), Rt. 2,76 min, 43,90% (máx.) para el compuesto 7-bromo sustituido y 457,9 (M⁺+H), Rt. 2,81 min, 38,27% (máx.) para el compuesto 7-yodo sustituido.

Intermedio 18

1,1-dióxido de 3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

[0236]



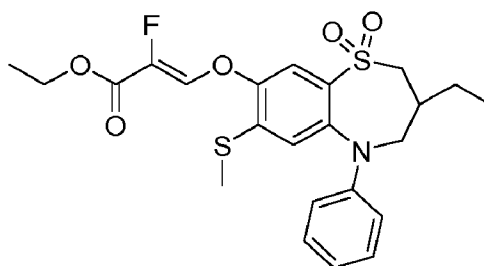
[0237] A una solución de una mezcla de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3-etil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 17; 1,5 g, 3,6 mmol) en DMF (15 mL) se añadió tiometóxido sódico (1,3 g, 18,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. 5 g, 3,6 mmol) en DMF (15 mL), se añadió tiometóxido sódico (1,3 g, 18,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua helada (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 68% (0,9 g, sólido blanquecino).

[0238] LCMS: (Método E) 364.0 (M⁺+H), Rt. 2,67 min, 78,14% (máx).

Intermedio 19

(Z)-3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0239]



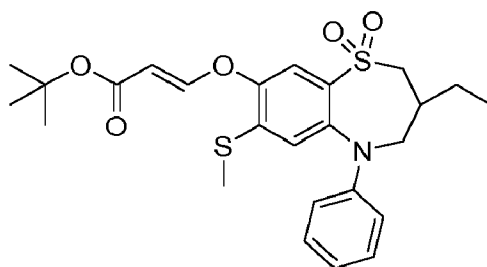
[0240] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 18; 0,3 g, 0,82 mmol) en DMA (6 mL) a 0 °C, se añadió porciones de NaH al 60% (0,107 g, 2,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A continuación se añadió una solución de 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo (0,26 mL, 2,06 mmol) en DMA (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 65 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se extinguió con HCl diluido (1,5 N, pH ~4) y se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 16% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 33% (0,13 g, sólido blanco).

[0241] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.78-7.73 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.23 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 3H). LCMS: (Método E) 480.0 (M⁺+H), Rt. 2,98 min, 94,13% (Máx).

Intermedio 20

(E)-3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de terc-butilo

[0242]



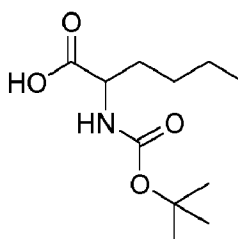
[0243] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 18, 300 mg, 0,82 mmol) en THF (5 mL), se añadieron DABCO (0,01 g, 0,08 mmol) y propiolato de terc-butilo (0,16 g, 1,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 12% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 89% (0,36 g, sólido blanco).

[0244] **LCMS:** (Método E) 433.9 (M⁺ - t Bu+H), Rt. 3,17 min, 89,46% (Máx).

Intermedio 21

Ácido 2-((tert-Butoxicarbonil)amino)hexanoico

[0245]



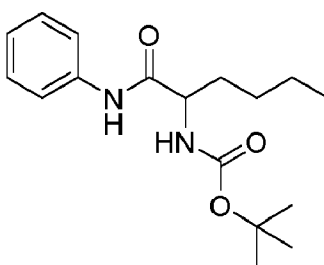
[0246] A una solución de ácido 2-aminohexanoico (25 g, 0,19 mol) en agua (250 mL) y THF (250 mL), se añadieron NaHCO₃ (48 g, 0,57 mol) y Boc-anhídrido (52,2 mL, 0,23 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió, se extinguió y se acidificó con HCl 1,5N. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua helada (150 mL) y salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 45,5 g (crudo, sólido blanco).

[0247] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.10-4.98 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 10H), 1.45-1.31 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **LCMS:** (Método E) 132.2 (M⁺-Boc+H), Rt. 2,36 min, 99,98% (máx).

Intermedio 22

(1-oxo-1-(fenilamino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo

[0248]



[0249] A una solución agitada de ácido 2-((tert-butoxicarbonil)amino)hexanoico (Intermedio 21; 45,5 g, 0,196 mol) en DMF

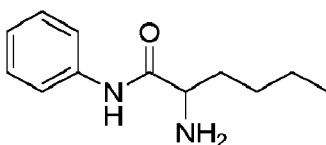
(150 mL), se añadió trietilamina (54,83 mL, 0,39 mol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron una solución de anhídrido 1-propanofosfónico (50% en EtOAc; 75,1 g, 0,23 mol) y anilina (18 g, 0,196 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua helada (50 mL) y se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa acuosa se lavó con agua helada (200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. La parte orgánica se concentró al vacío para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 82% (49,7 g, sólido blanco).

[0250] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.93 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 13H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **LCMS:** (Método E) 207.0 (M⁺-Boc+H), Rt. 2,69 min, 91,20% (máx).

Intermedio 23

2-Amino-N-fenilhexanamida

[0251]



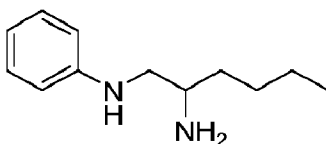
[0252] A una solución de (1-oxo-1-(fenilamino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo (Intermedio 22; 49,7 g, 0,162 mol) en 1,4-dioxano (500 mL) a 0 °C, se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 199 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se extinguió con solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 95% (32 g, goma incolora).

[0253] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.20-9.66 (m, 1H), 7.64 (dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 3H). **LCMS:** (Método B) 207.2 (M⁺+H), Rt. 2,03 min, 84,36% (máx).

Intermedio 24

N1-Fenilhexano-1,2-diamina

[0254]

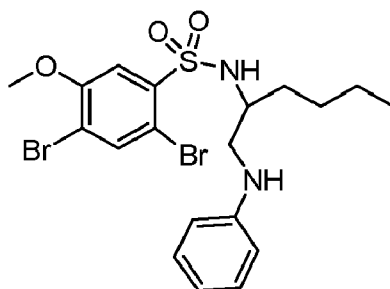


[0255] A una solución de 2-amino-N-fenilhexanamida (intermedio 23; 32 g, 0,15 mol) en THF (320 mL) a 0 °C se añadió dimetilsulfuro de borano (solución 2M en THF, 117 mL, 0,23 mol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 75 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se extinguió con metanol (150 mL) y se calentó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se particionó entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (250 mL) y salmuera (250 mL). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 10% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 93% (28 g, aceite amarillo). **LCMS:** (Método B) 193.3 (M⁺+H), Rt. 1,98 min, 76,9% (máx).

Intermedio 25

2,4-Dibromo-5-metoxi-N-(1-(fenilamino)hexan-2-il)bencenosulfonamida

[0256]

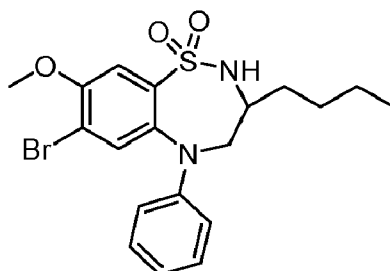


[0257] A una solución de cloruro de 2,4-dibromo-5-metoxibencenosulfonilo (3,2 g, 8,79 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C se añadieron N1-fenilhexano-1,2-diamina (Intermedio 24; 1,3 g, 6,76 mmol) y trietilamina (2,8 mL, 20,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (60 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 18% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 97% (3,5 g, goma marrón). **LCMS:** (Método E) 521.0 (M⁺+H), Rt. 3,14 min, 93,57% (máx).

Intermedio 26

1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

[0258]

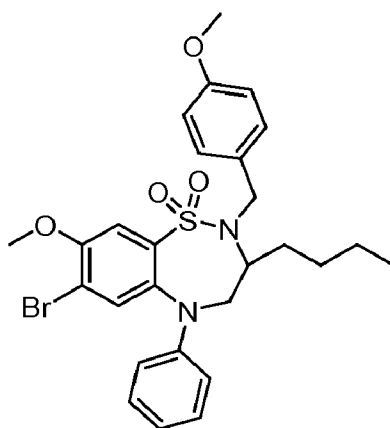


[0259] A una solución de 2,4-dibromo-5-metoxi-N-(1-(fenilamino)hexan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio 25; 3,5 g, 6,72 mmol) en DMF (30 mL), se añadieron K₂CO₃ (1,73 g, 12,5 mmol) y polvo de cobre (0,42 g, 6,72 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos en atmósfera de N₂ y, a continuación, se calentó durante 16 horas a 115 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua helada (25 mL) y la capa acuosa se extrajo con una mezcla 1:1 de EtOAc y PE (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 25% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 51% (1,5 g, goma marrón). **LCMS:** (Método A) 439.0 (M⁺+H), Rt. 2,83 min, 82,06% (máx).

Intermedio 27

1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

[0260]



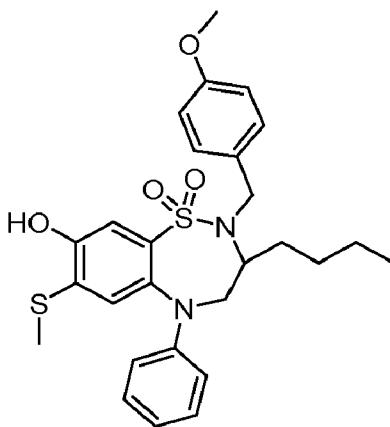
[0261] A una solución de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 26; 1,25 g, 2,84 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (15 mL), se añadió Cs_2CO_3 (1,4 g, 4,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió bromuro de p-metoxibencilo (0,5 mL, 3,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua helada (25 mL) y el sólido precipitado se filtró. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 30% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 90% (1,4 g, sólido blanco).

[0262] LCMS: (Método E) 558.9 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt. 3,36 min, 90,75% (máx).

Intermedio 28

1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetra hidro-1,2,5-benzotiadiazepina

[0263]

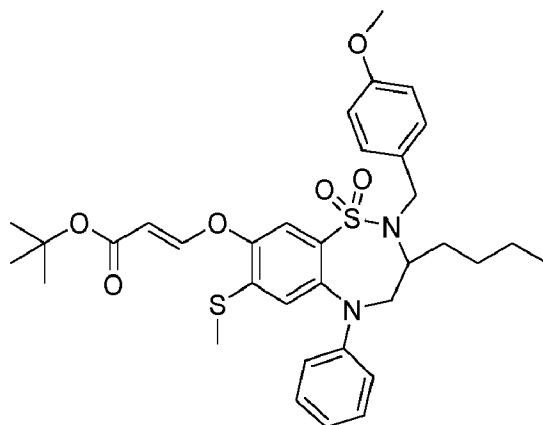


[0264] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 27; 1,4 g, 2,57 mmol) en DMF (10 mL), se añadió tiometóxido sódico (0,9 g, 12,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 60 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2 X 30 mL) y salmuera (30 mL). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 16% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 68% (0,9 g, sólido blanquecino). **LCMS:** (Método E) 513.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Rt. 3,12 min, 90,12% (máx).

Intermedio 29

(E)-3-((3-butil-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de terc-butilo

[0265]



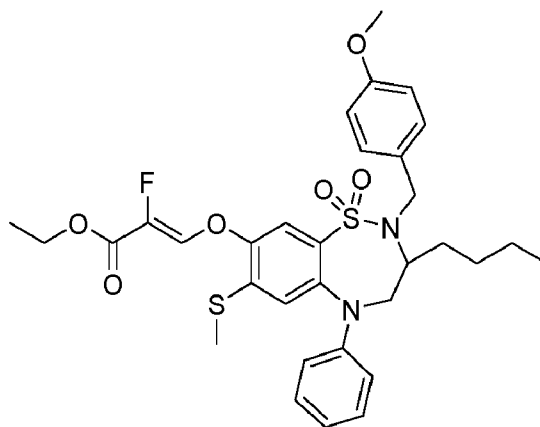
[0266] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (intermedio 28; 0,2 g, 0,39 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se añadieron DABCO (0,005 g, 0,04 mmol) y propiolato de terc-butilo (0,08 g, 0,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 8-10% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 80% (0,2 g, goma blanca).

LCMS: (Método E) 583.0 (M⁺-t Bu+H), Rt. 3,49 min, 86,23% (Máx)

Intermedio 30

(Z)-3-((3-butil-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0267]

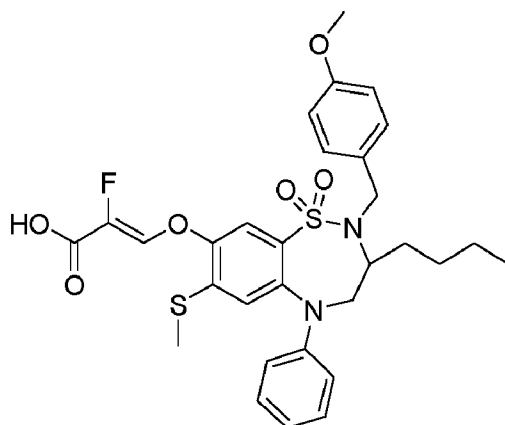


[0268] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (intermedio 28; 0,5 g, 0,97 mmol) en DMA (5 mL) a 0 °C, se añadió porciones de NaH al 60% (0,127 g, 3,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo (0,47 g, 2,18 mmol) en DMA (2,5 mL), y la mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 70 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se extinguió con HCl diluido (1,5 N, pH ~4) y se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15-20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 50% (0,3 g, sólido blanquecino). **LCMS:** (Método E) 629.2 (M⁺+H), Rt. 3,37 min, 90,09% (Máx).

Intermedio 31

Ácido (Z)-3-((3-butil-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico

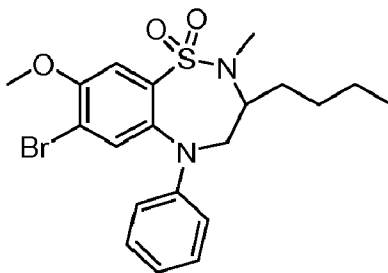
[0269]



[0270] A una solución agitada de (Z)-3-((3-butil-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 30; 0,3 g, 0,48 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (4:1, 5 mL), se añadió hidróxido de litio (0,06 g, 1,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido (1,5 N, pH 4) y se diluyó con agua helada (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 100% EtOAc; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 77% (0,22 g, sólido marrón). **LCMS:** (Método E) 600,8 (M⁺ + H), Rt. 3,10 min, 41,73% (Máx).

Intermedio 32**1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-2-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina**

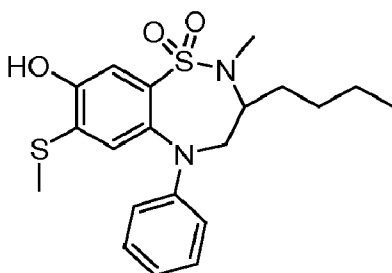
[0271]



[0272] A una solución agitada de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 26; 4,5 g, 10,24 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (20 mL) se añadió Cs₂CO₃ (6,7 g, 20,5 mmol) y después yodometano (3,2 mL, 51,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua (25 mL) y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de EtOAc y PE (30%, 2 x 75 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se envió como tal al siguiente paso sin ninguna purificación adicional. **Rendimiento:** 4,5 g (crudo, sólido marrón pálido).

[0273] **LCMS:** (Método E) 452,8 (M⁺ + H), Rt. 3,19 min, 95,26% (máx).**Intermedio 33****1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-2-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina**

[0274]



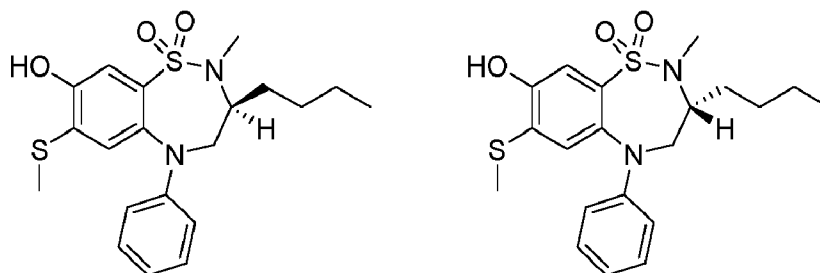
[0275] A una solución de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-2-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriadiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 32; 4,5 g, 9,92 mmol) en DMF (50 mL), se añadió tiometóxido de sodio (3,5 g, 49,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 80 °C. Una vez completada la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua helada (25 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 26% EtOAc PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 77% (3,1 g, sólido blanquecino).

[0276] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.73 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.06-3.89 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.41-1.25 (m, 4H), 0.93-0.90 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 406.9 (M⁺+H), Rt. 2,65 min, 92,05% (máx).

Intermedio 34

1,1-dióxido de (S)-3-butil-8-hidroxi-2-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriadiazepina y 1,1-dióxido de (R)-3-butil-8-hidroxi-2-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriadiazepina

[0277]



[0278] Los dos enantiómeros del 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-2-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriadiazepina racémico (Intermedio 33; 10,0 g, 24,59 mmol) se separaron por SFC Instrumental (método E). El material se concentró al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

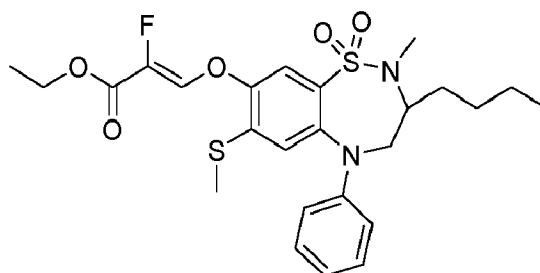
[0279] Enantiómero 1: **Rendimiento:** 42% (4,3 g, sólido blanquecino). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.69 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.66 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 407.1 (M⁺+H), Rt. 2,56 min, 98,41% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,43 min, 98,58% (Máx). **SFC quiral:** (método D) Rt. 1,83 min, 100% (Máx).

[0280] Enantiómero 2: **Rendimiento:** 34% (4,2 g, sólido blanquecino). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.58 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.66 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.45 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 4H), 0.98-0.85 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 407.2 (M⁺+H), Rt. 2,56 min, 98,25% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,43 min, 97,49% (Máx). **SFC quiral:** (método D) Rt. 3,06 min, 99,76% (Máx).

Intermedio 35

(Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0281]



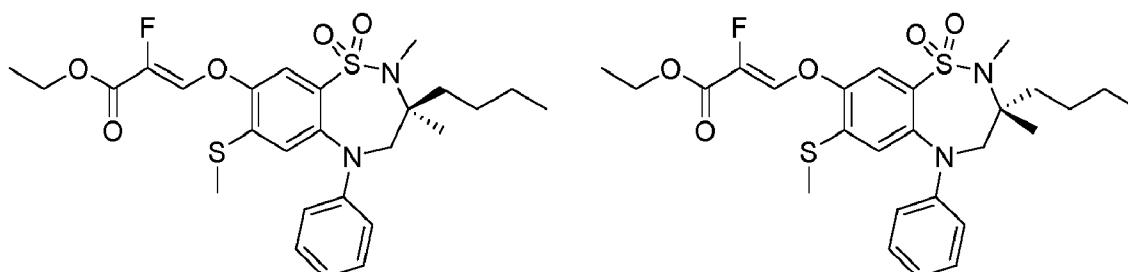
[0282] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-2-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (intermedio 33; 0,5 g, 1,23 mmol) en DMA (7,5 mL) a 0 °C, se añadió porciones de NaH (60%, 0,16 g, 3,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A continuación se añadió una solución de 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo (0,6 g, 2,78 mmol) en DMA (2,5 mL), y la mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 70 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se extinguió con HCl diluido (1,5 N HCl, pH ~4) y se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15-20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 94% (0,6 g, sólido blanquecino).

[0283] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.83 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 6.74 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.28 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (m, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.51-1.49 (m, 3H), 1.35-1.24 (m, 4H), 0.93-0.91 (m, 3H). **LCMS:** (Método E) 523.1 (M⁺+H), Rt. 3,18 min, 97,01% (Máx).

Intermedio 36

(S)-(Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo y (R)-(Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo.

[0284]



[0285] A una solución agitada del enantiómero 1 del 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-2-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 34; 2,0 g, 4,91 mmol) en DMA (20 mL) a 0 °C, se añadió NaH (60%; 640 mg, 15,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo (2,66 g, 12,29 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas a 90 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con HCl diluido (1,5 N, 20 mL), se diluyó con agua (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró, se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15-20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el enantiómero 1 del compuesto base.

[0286] El enantiómero 2 del compuesto base se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento, partiendo de 2,0 g del enantiómero 2 del intermedio 34. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

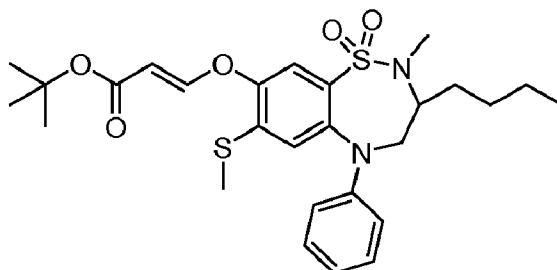
[0287] Enantiómero 1: **Rendimiento:** 76% (1,95 g, sólido blanquecino). **LCMS:** (Método E) 523.0 (M⁺+H), Rt. 3,19 min, 97,85% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 6,25 min, 97,32% (Máx).

Enantiómero 0288: **Rendimiento:** 59% (1,51 g, sólido blanquecino). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.84 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.77-6.65 (m, 3H), 4.31-4.25 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 7H), 0.95-0.85 (m, 3H). **LCMS:** (Método E) 523.0 (M⁺+H), Rt. 3,19 min, 98,36% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 6,26 min, 97,97% (Máx).

Intermedio 37

(E)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de terc-butilo

[0289]

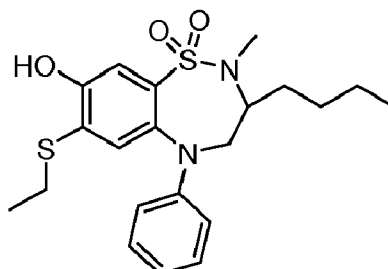


[0290] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-2-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (intermedio 33; 0,5 g, 1,23 mmol) en THF (7,5 mL) a 0 °C se añadieron DABCO (0,02 g, 0,12 mmol) y propiolato de terc-butilo (0,23 g, 1,84 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua helada (15 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 8-10% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 92% (0,6 g, goma blanquecina).

Intermedio 38

1,1-dióxido de 3-butil-7-(etiltio)-8-hidroxi-2-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

[0291]



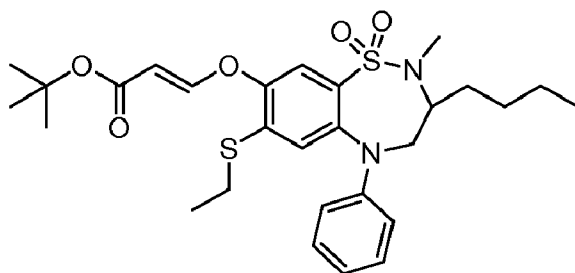
[0292] A una solución de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-2-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (0,3 g, 0,66 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (5 mL), se añadió etanotiolato sódico (0,27 g, 3,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 100 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua helada (25 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua helada (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 30% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 69% (0,2 g, sólido blanquecino).

[0293] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 3H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.57-1.31 (m, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H). **LCMS:** (Método E) 421.0 (M⁺+H), Rt. 3,04 min, 95,23% (máx).

Intermedio 39

(E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de terc-butilo

[0294]



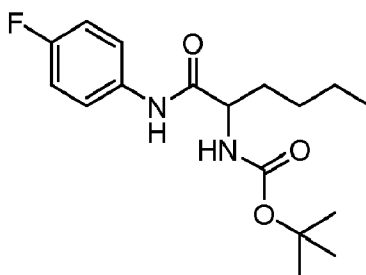
[0295] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-7-(etiltio)-8-hidroxi-2-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 38; 0,15 g, 0,36 mmol) en THF (5 mL), se añadieron propiolato de *terc*-butilo (67 mg, 0,53 mmol) y DABCO (20 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se repartió entre agua (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 70% (140 mg, sólido blanco).

[0296] LCMS: (Método E) 490.9 (M⁺ - t Bu+H), Rt. 3,43 min, 98,33% (Máx).

Intermedio 40

(1-((4-fluorofenil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

[0297]

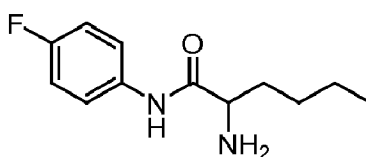


[0298] A una solución agitada de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)hexanoico (93,0 g, 402 mmol) en DMF (930 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota trietilamina (112 mL, 804 mmol). A continuación, se añadió trioxatrisfosfina 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6 (307 g, 483 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C. A continuación se añadió gota a gota 4-Fluoroanilina (44,7 g, 402 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (500 mL) y se precipitó un producto sólido. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (2 x 100 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto base. El crudo resultante se envió como tal al siguiente paso sin ninguna purificación adicional. **Rendimiento:** 69% (90 g, sólido amarillo claro).

[0299] LCMS: (Método K) 225.2 (M⁺+H-Boc), Rt. 2,66 min, 99,41% (máx).

Intermedio 412-Amino-N-(4-fluorofenil)hexanamida

[0300]



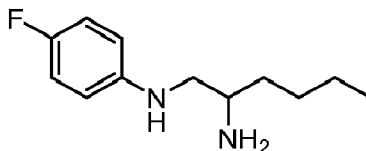
[0301] A una solución agitada de (1-((4-fluorofenil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 40; 90 g, 277 mmol) en 1,4-dioxano (900 mL), se añadió HCl en dioxano (4M en 1,4-dioxano, 360 mL, 1280 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se basificó con solución de NaHCO₃ al 10% (400 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 mL) y

se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el crudo resultante se envió como tal al paso siguiente sin más purificación. **Rendimiento:** 91% (60 g, líquido marrón claro).

[0302] LCMS: (Método K) 225.1 (M⁺+H), Rt. 1,97 min, 94,23% (máx).

Intermedio 42 *N*-(4-fluorofenil)hexano-1,2-diamina

[0303]



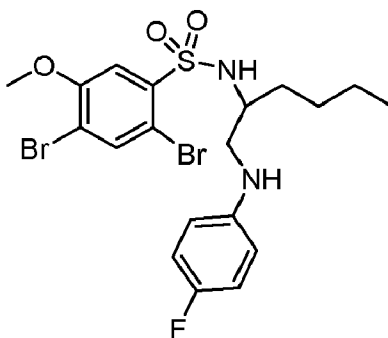
[0304] A una solución agitada de 2-amino-*N*-(4-fluorofenil)hexanamida (Intermedio 41; 60 g, 268 mmol) en THF (300 mL), se añadió dimetilsulfuro de borano (1M en THF, 401 mL, 401 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó durante 24 horas a 75 °C. Una vez completada la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con metanol (200 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 75 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en DCM (500 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 5-20% MeOH en DCM; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 87% (53 g, líquido marrón).

[0305] LCMS: (Método K) 211.2 (M⁺+H), Rt. 1,97 min, 92,44% (máx).

Intermedio 43

2,4-Dibromo-*N*-(1-((4-fluorofenil)amino)hexan-2-il)-5-metoxibencenosulfonamida

[0306]



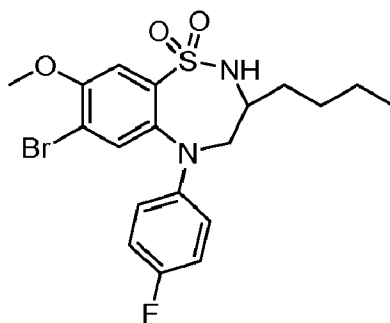
[0307] A una solución agitada de *N*-(4-fluorofenil)hexano-1,2-diamina (Intermedio 42; 20 g, 95 mmol) en THF (200 mL) se añadieron cloruro de 2,4-dibromo-5-metoxibencenosulfonilo (41,6 g, 114 mmol) y trietilamina (39,8 mL, 285 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 86% (45,5 g, sólido marrón).

[0308] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.02-7.90 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.31-6.26 (m, 2H), 5.45-5.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.05-2.82 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.15-0.98 (m, 3H), 0.73 (t, *J* = 8.80 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 538.9 (M⁺+H), Rt. 3,04 min, 85,57% (máx).

Intermedio 44

1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

[0309]



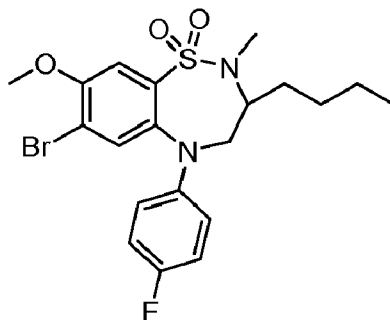
[0310] A una solución agitada de 2,4-dibromo-*N*-(1-((4-fluorofenil)amino)hexan-2-il)-5-metoxibenceno-sulfonamida (Intermedio 43; 45 g, 84 mmol) en DMF (450 mL), se añadieron carbonato potásico (23,11 g, 167 mmol) y yoduro de cobre (1,59 g, 8,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos con nitrógeno. A continuación se añadió tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (5,41 g, 16,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 130 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (50 mL). La parte filtrada se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc (400 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 12% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 55% (22,0 g, sólido blanco).

[0311] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.57 (s, 1H), 7.50-7.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.70-6.50 (m, 2H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 1.65-1.15 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 9.2 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 455.0 (M⁺-H), Rt. 2,71 min, 95,55% (máx).

Intermedio 45

1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

[0312]



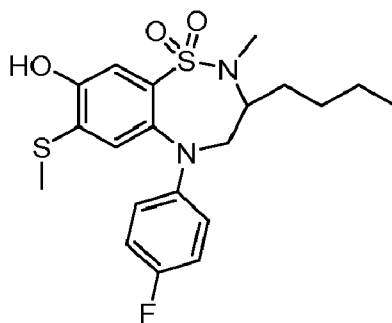
[0313] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 44; 5,8 g, 12,68 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (24 mL), se añadió Cs₂CO₃ (8,26 g, 25,4 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. A continuación se añadió yoduro de metilo (1,58 mL, 25,4 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (50 mL). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 75% (5,1 g, sólido blanco).

[0314] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 5H), 3.40-3.22 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 5H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 471.0 (M⁺+H), Rt. 2,89 min, 88,26% (máx).

Intermedio 46

1,1-dióxido de 3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-metil-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetra hidro-1,2,5-benzotiadiazepina

[0315]



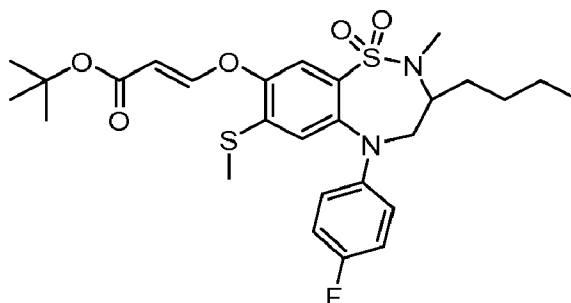
[0316] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butyl-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 45; 2,0 g, 4,24 mmol) en DMF (20 mL), se añadió tiometóxido sódico (1,48 g, 21,21 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 100 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15-20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 81% (1,6 g, sólido amarillo claro).

[0317] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.72 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 11.2 Hz, 3H), 6.55-6.50 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.30-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.00-0.80 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 425.2 (M⁺+H), Rt. 2,56 min, 90,64% (máx).

Intermedio 47

(*E*)-3-((3-butyl-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de *terc*-butilo

[0318]



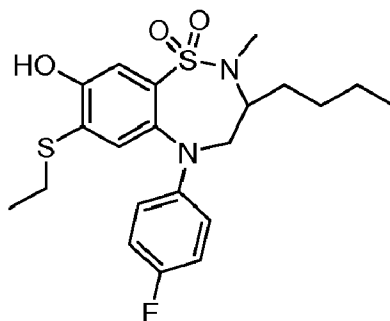
[0319] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butyl-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-metil-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 46; 50 mg, 0,118 mmol) en THF seco (2 mL) se añadieron *terc*-butil propiol (22 mg, 0,18 mmol) y DABCO (6,61 mg, 0,06 mmol). 118 mmol) en THF seco (2 mL), se añadieron propiolato de *terc*-butilo (22 mg, 0,18 mmol) y DABCO (6,61 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se repartió entre agua (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 9% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 80% (55 mg, goma incolora).

[0320] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.59 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 5.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.55-3.30 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.45-1.35 (m, 4H), 1.00-0.90 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 495.0 (M⁺-^tBu+H), Rt. 3,18 min, 94,92% (Máx).

Intermedio 48

1,1-dióxido de 3-butyl-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

[0321]



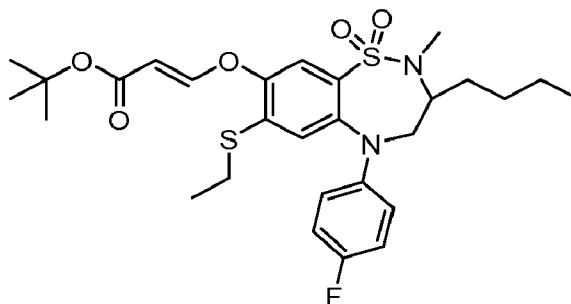
[0322] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 45; 1,0 g, 2,12 mmol) en DMF (5 mL), se añadió etanotiolato sódico (0,89 g, 10,61 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 100 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 74% (0,8 g, sólido amarillo claro).

[0323] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.66 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.62-6.40 (m, 2H), 4.02-3.80 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.00-2.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 9.60 Hz, 3H), 0.98-0.82 (m, 3H). **LCMS:** (Método K) 439.1 (M⁺+H), Rt. 3,07 min, 85,59% (máx).

Intermedio 49

(*E*)-3-((3-butil-7-(etilthio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de *tert*-butilo

[0324]



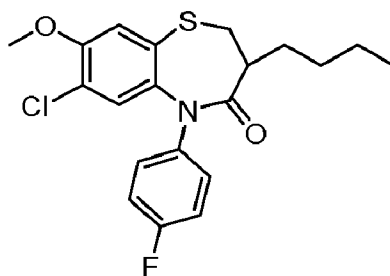
[0325] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-7-(etilthio)-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 48; 60 mg, 0,137 mmol) en THF seco (1 mL) se añadieron *tert*-butil propiol (26 mg, 0,20 mmol) y DABCO (7,67 mg, 0,06 mmol). 137 mmol en THF seco (1 mL), se añadieron propiolato de *tert*-butilo (26 mg, 0,20 mmol) y DABCO (7,67 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se repartió entre agua (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 74% (60 mg, goma incolora).

[0326] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 5.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 10H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.20-1.15 (m, 3H), 0.95-0.85 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 509.1 (M⁺- *t* Bu+H), Rt. 3,17 min, 94,65% (Máx).

Intermedio 50

3-butil-7-cloro-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

[0327]



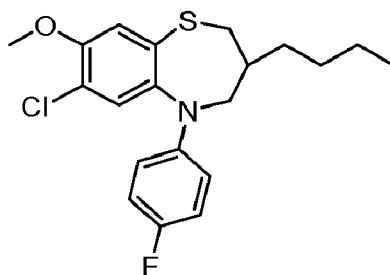
[0328] A una solución agitada de 3-butil-7-cloro-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (6 g, 20,01 mmol) en 1-bromo-4-fluorobenceno (88 g, 500 mmol), se añadieron yoduro de cobre (I) (0,38 g, 2,00 mmol) y K_2CO_3 (5,53 g, 40,0 mmol) y la solución se purgó con nitrógeno durante 20 minutos para su desgasificación. A continuación se añadió tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (1,30 g, 4,00 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 40 h a 135 °C. Una vez completada la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de Isolera (eluyente: 15-20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 64% (5,5 g, sólido blanquecino).

[0329] LCMS: (Método E) 394.0 ($M^+ + H$), Rt. 3.19 min.

Intermedio 51

3-butil-7-cloro-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

[0330]



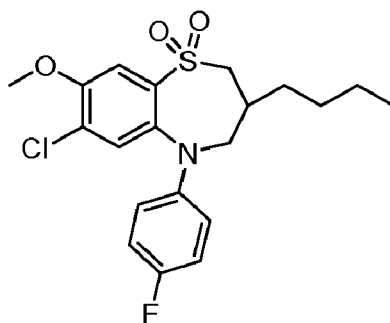
[0331] A una solución agitada de 3-butil-7-cloro-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 50; 5,5 g, 13,96 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota dimetilsulfuro de borano (140 mL, 140 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 40 horas a 75 °C. Una vez completada la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se apagó con metanol (100 mL). La solución resultante se calentó durante 2 horas a 65 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15-20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 77% (4,5 g, líquido incoloro).

[0332] LCMS: (Método A) 380.0 (M^+) Rt. 3,61 min, 90,76% (Máx).

Intermedio 52

3-Butil-7-cloro-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido

[0333]

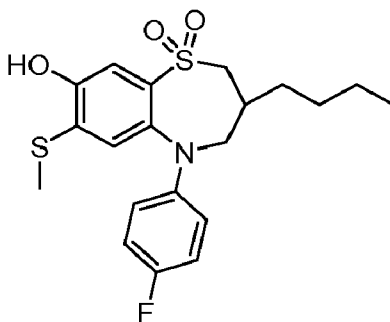


[0334] A una solución agitada de 3-butil-7-cloro-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 51; 4,5 g, 11,84 mmol) en THF (45 mL) y agua (10 mL), se añadió oxona (36,4 g, 59,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Büchner y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 10-13% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 84% (4,1 g, sólido incoloro). **LCMS:** (Método A) 412.1 (M⁺+H), Rt. 2,83 min, 96,78% (Máx).

Intermedio 53

1,1-dióxido de 3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

[0335]



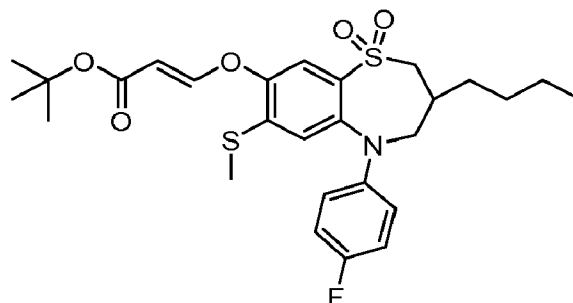
[0336] A una solución agitada de 3-butil-7-cloro-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 52; 1 g, 2,42 mmol) en DMF (12 mL), se añadió tiometóxido sódico (0,85 g, 12,14 mol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 30-35% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 30% (0,300 g, sólido blanquecino).

[0337] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.94-6.94 (m, 2H), 6.62-6.64 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 3.41-3.42 (m, 1H), 2.96-2.96 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.37-1.37 (m, 4H), 1.29-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.20 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 408.2 (M⁺-H), Rt. 2,54 min, 98,39% (Máx).

Intermedio 54

(E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de *tert*-butilo

[0338]



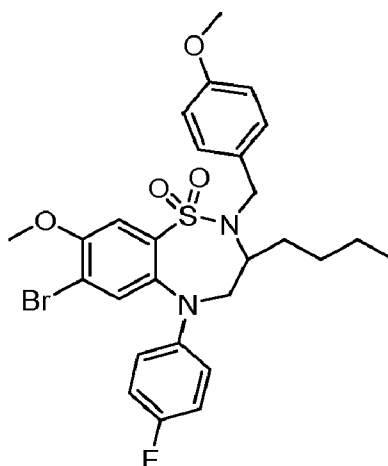
[0339] A una solución agitada de 3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 53; 50 mg, 0.12 mmol) en THF seco (3 mL), se añadieron propiolato de *terc*-butilo (23 mg, 0.18 mmol) y DABCO (6.85 mg, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se repartió entre agua (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x5 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 12% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 95% (65 mg, sólido blanquecino).

[0340] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 7.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.71-6.67 (m, 2H), 5.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 9H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 3H), 0.9 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 480.1 (M⁺ - ^{*t*}Bu+H), Rt. 3.03 min, 95.09% (Máx).

Intermedio 55

1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriazepina

[0341]



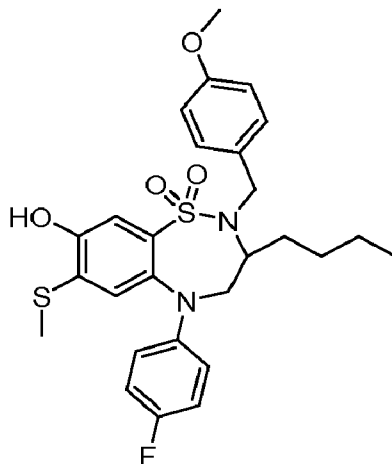
[0342] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriazepina (Intermedio 44; 5 g, 10.93 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (50 mL), se añadió Cs₂CO₃ (7.12 g, 21.86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A continuación, se añadió 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (3.30 g, 16.40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (2 x 20 mL). El filtrado se concentró al vacío y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15-20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 73% (6 g, sólido blanquecino).

[0343] **LCMS:** (Método A) 578.1 (M⁺+H), Rt. 3.49 min, 75.44%.

Intermedio 56

1,1-dióxido de 3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

[0344]



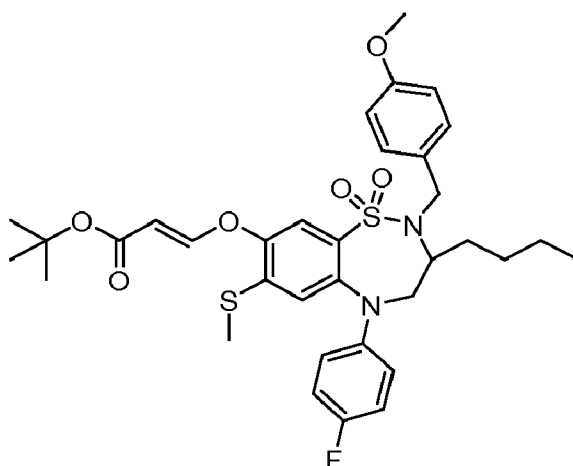
[0345] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-(4-metoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 55; 1 g, 1.23 mmol) en DMF (20 mL), se añadió tiometoxido sódico (0,43 g, 6,14 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 10-15% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 66% (500 g, sólido blanquecino).

[0346] LCMS: (Método B) 529.1 (M⁺-H), Rt. 3,20 min, 85,70% (Máx).

Intermedio 57

(*E*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de *terc*-butilo

[0347]



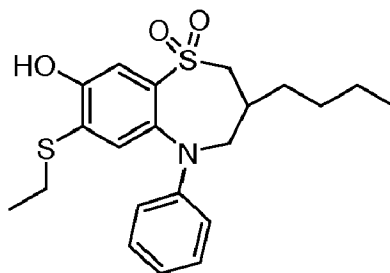
[0348] A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 56; 60 mg, 0.113 mmol) en THF seco (2 mL), se añadieron propiolato de *terc*-butilo (21,40 mg, 0,17 mmol) y DABCO (6,34 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se repartió entre agua (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL) y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 81% (60 mg, goma incolora).

[0349] LCMS: (Método A) 601.1 ($M^+ - t\text{Bu} + H$), Rt. 3,44 min, 94,98% (Máx).

Intermedio 58

1,1-dióxido de 3-butil-7-(etiltilio)-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

[0350]



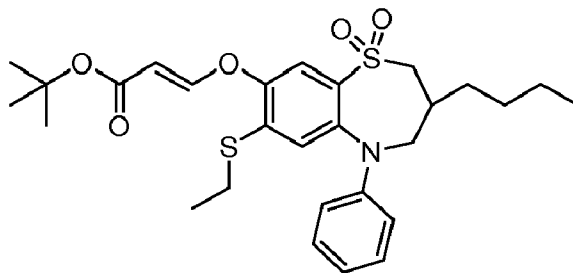
[0351] A una solución de 3-butil-7-cloro-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido (1 g, 2,54 mmol) en DMF (25 mL), se añadió etanotiolato sódico (1,07 g, 12,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 120 °C. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua helada (25 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua helada (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 30% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 52% (0,56 g, sólido blanquecino).

[0352] LCMS: (Método A) 406.1 ($M^+ + H$), Rt. 3,11 min, 96,20% (máx).

Intermedio 59

(*E*)-3-((3-butil-7-(etiltilio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de *terc*-butilo

[0353]



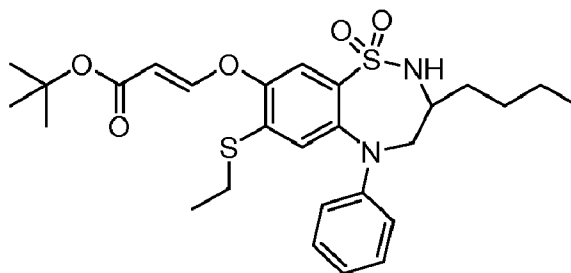
A una solución agitada de 3-butil-7-(etiltilio)-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 58; 100 mg, 0,24 mmol) en THF seco (4 mL), se añadieron propiolato de *terc*-butilo (46,7 mg, 0,37 mmol) y DABCO (13,83 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se repartió entre agua (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 15-20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 55% (72 mg, sólido blanquecino).

[0354] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.72 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 3H), 6.65-6.68 (m, 3H), 5.46 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.96 (d, J = 7.50 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.17-1.19 (m, 6H), 1.22-1.38 (m, 3H), 0.90 (t, J = 6.90 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 476.1 ($M^+ - t\text{Bu}$), Rt. 3,18 min, 98,54% (Máx).

Intermedio 60

(*E*)-3-((3-butil-7-(etiltilio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de *terc*-butilo

[0355]



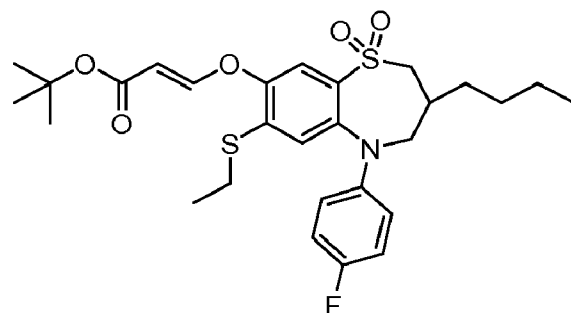
[0356] A una solución agitada de 3-butil-7-(etiltio)-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiodiazepina 1,1-dióxido (50 mg, 0,12 mmol) en THF (5 mL), se añadieron propiolato de *tert*-butilo (16 mg, 0,12 mmol) y DABCO (14 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se repartió entre agua (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 20% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 30% (20 mg, sólido blanquecino).

[0357] LCMS: (Método E) 477.1 (M⁺ - ^tBu+H), Rt. 3,23 min, 99,30% (Máx).

Intermedio 61

(*E*)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de *tert*-butilo

[0358]

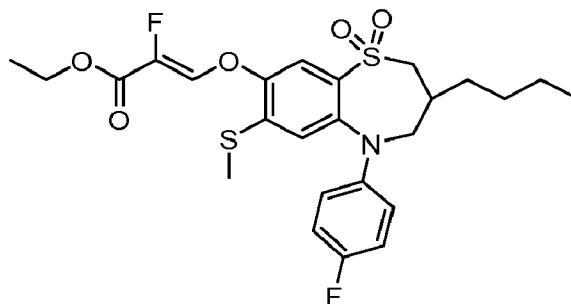


[0359] El compuesto base se preparó a partir de 3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido y propiolato de *tert*-butilo, en un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 60.

Intermedio 62

(*Z*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0360]

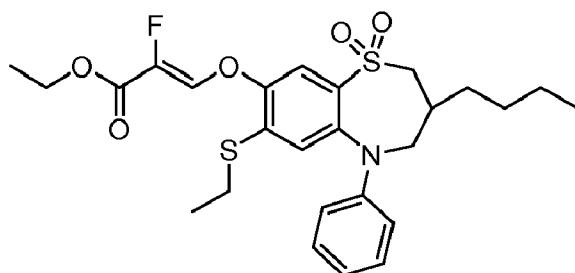


[0361] El compuesto base se prepara a partir de 3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 53) y 3-bromo-2,2-difluoro-propanoato de etilo, en un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 10.

Intermedio 63

(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0362]

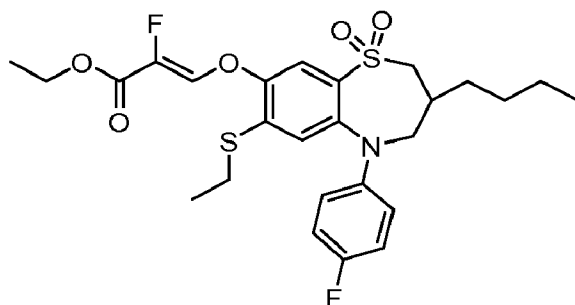


[0363] El compuesto base se prepara a partir de 3-butil-7-(etiltio)-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 58) y 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo, en un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 10.

Intermedio 64

(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0364]

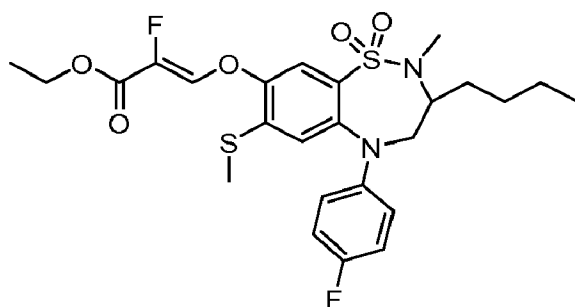


[0365] El compuesto base se prepara a partir de 3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido y 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo, en un procedimiento similar al descrito para el intermedio 10.

Intermedio 65

(Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0366]

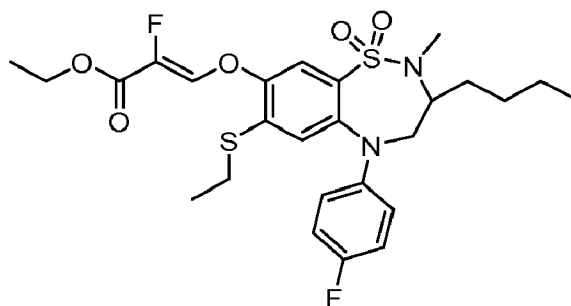


[0367] El compuesto base se prepara a partir de 1,1-dióxido de 3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-metil-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 46) y 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo, en un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 10.

Intermedio 66

(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0368]

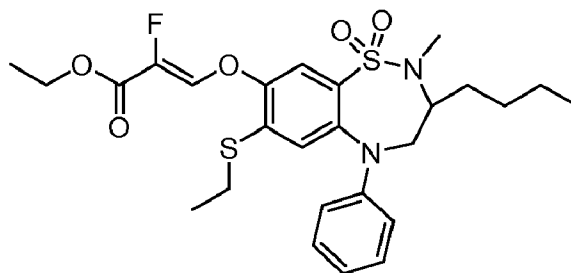


[0369] El compuesto base se prepara a partir de 1,1-dióxido de 3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 48) y 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo, en un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 10.

Intermedio 67

(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0370]

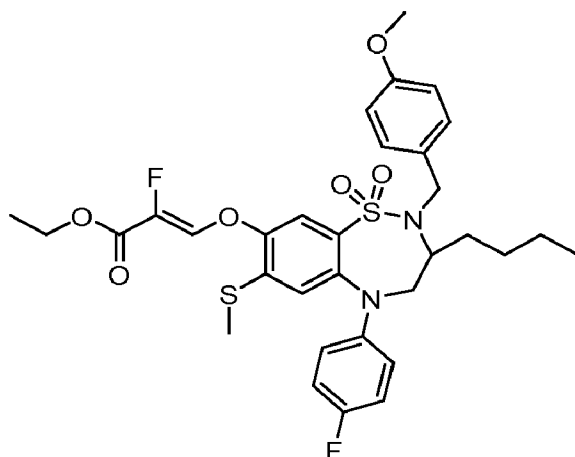


[0371] El compuesto base se prepara a partir de 1,1-dióxido de 3-butil-7-(etiltio)-8-hidroxi-2-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (intermedio 38) y 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo, en un procedimiento similar al descrito para el intermedio 10.

Intermedio 68

(Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0372]

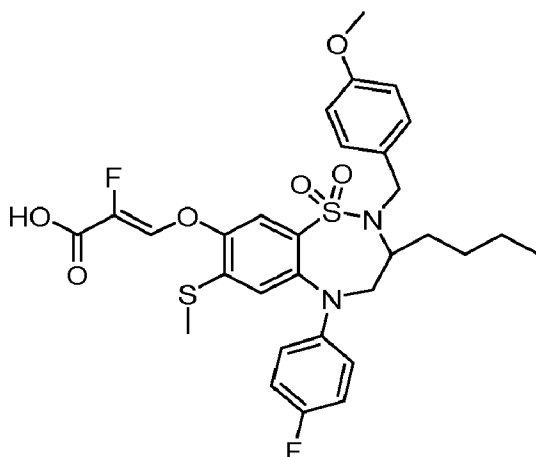


[0373] El compuesto base se prepara a partir del 1,1-dióxido de 3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Intermedio 56) y 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo, en un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 10.

Intermedio 69

Ácido (Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0374]

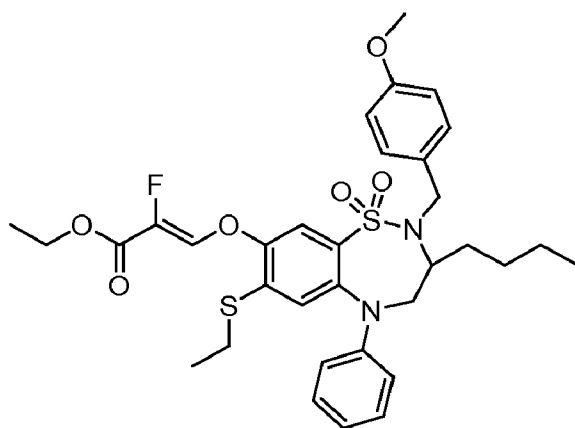


[0375] El compuesto base se prepara a partir de (Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 68), de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 31.

Intermedio 70

(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0376]

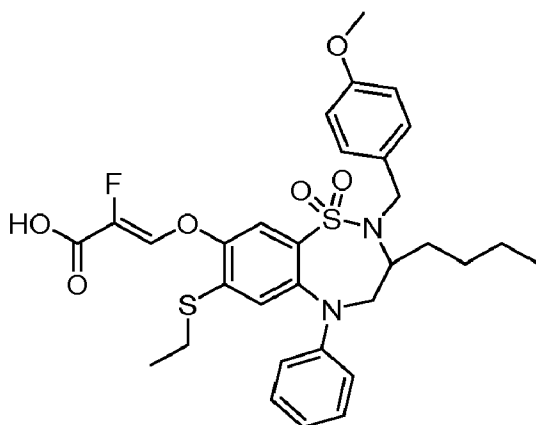


[0377] El compuesto base se prepara a partir de 1,1-dióxido de 3-butil-7-(etiltio)- 8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina y 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo, en un procedimiento similar al descrito para el intermedio 10.

Intermedio 71

Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0378]

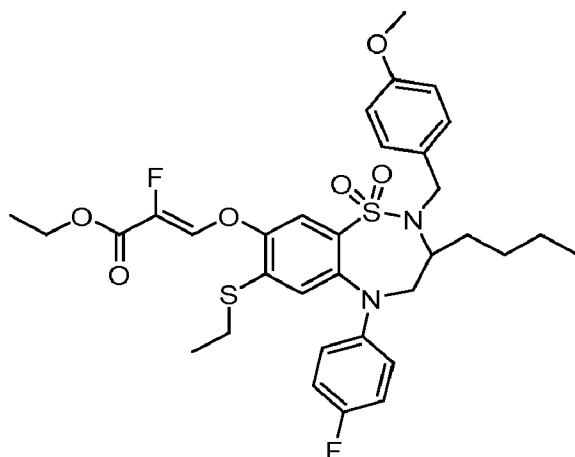


[0379] El compuesto base se prepara a partir de (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 70), según el procedimiento descrito en el Intermedio 31.

Intermedio 72

(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo

[0380]

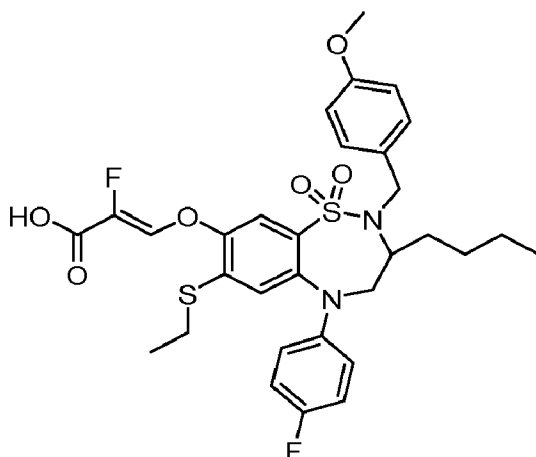


[0381] El compuesto base se prepara a partir del 1,1-dióxido de 3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)- 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina y 3-bromo-2,2-difluoropropanoato de etilo, en un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 10.

Intermedio 73

Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0382]

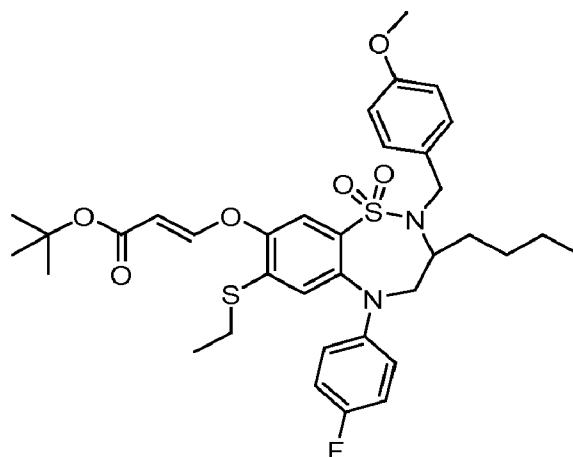


[0383] El compuesto base se prepara a partir de (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 72), según el procedimiento descrito en el Intermedio 31.

Intermedio 74

Ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0384]

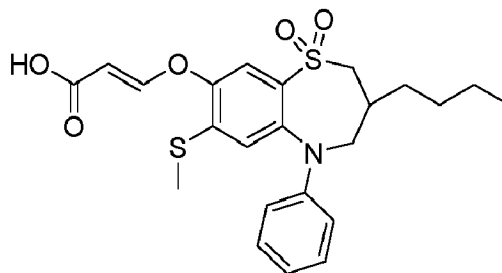


[0385] El compuesto base se prepara a partir de 1,1-dióxido de 3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)- 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina y propiolato de *terc*-butilo , en un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 57.

Ejemplo 1

Ácido (*E*)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0386]



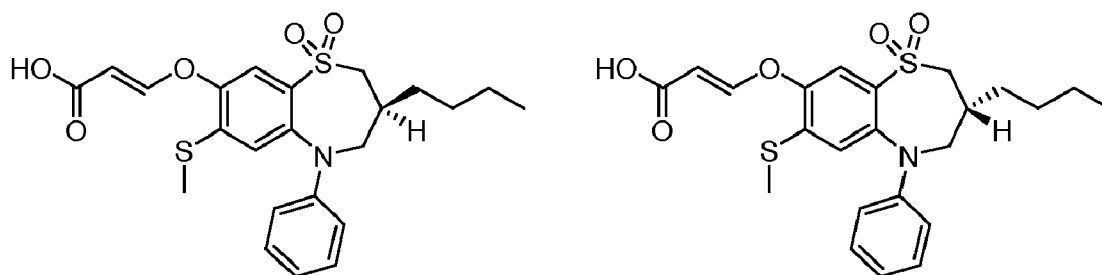
[0387] A una solución agitada de (*E*)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de etilo (Intermedio 9; 0,23 g, 0.45 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (4 mL; 3:1), se añadió hidróxido de litio (97 mg, 2,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se acidificó con HCl diluido (1,5 N, 2 mL). La parte acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (15 mL) y salmuera (15 mL). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 2-3% MeOH/DCM; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 59% (125 mg, sólido blanquecino).

[0388] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.29 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.26 (m, 1H), 1.40-1.23 (m, 6H), 0.98-0.88 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 462.2 (M⁺+H), Rt. 2,56 min, 94,94% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,42 min, 95,08% (Máx).

Ejemplos 2 y 3

Ácido (*R*)-(*E*)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico y ácido (*S*)-(*E*)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0389]



[0390] Los dos enantiómeros del ácido (*E*)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilico racémico (Ejemplo 1; 0,12 g, 0,26 mmol) se separaron por SFC preparativa quiral (método A); fase móvil: CO₂: 0,5% de isopropilamina en IPA (70:30); Longitud de onda: 280 nm; Duración del ciclo: 5 min; Contrapresión: 100 bar. El material se concentró al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

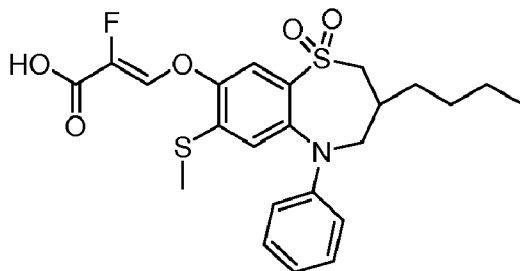
[0391] Enantiómero 1: **Rendimiento:** 10% (15 mg, sólido blanquecino). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.36 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.41-1.29 (m, 6H), 0.9 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **LCMS:** (Método E) 462.1 (M⁺+H), Rt. 2,45 min, 97,2% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,42 min, 97,78% (Máx). **SFC:** (Método A) Rt. 2.79 min.

[0392] Enantiómero 2: **Rendimiento:** 12% (23 mg, sólido blanquecino). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.29 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 6H), 0.97-0.95 (m, 3H). **LCMS:** (Método E) 462.1 (M⁺+H), Rt. 2,45 min, 96,57% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,42 min, 97,12% (Máx). **SFC:** (Método A) Rt. 4.51 min, 99.75 %.

Ejemplo 4

Ácido (*Z*)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico

[0393]



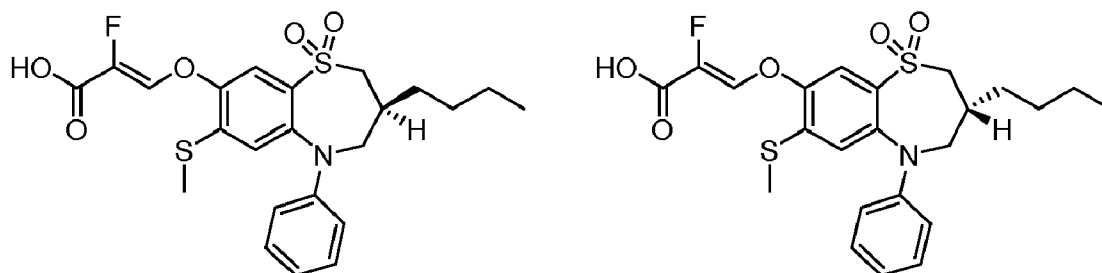
[0394] A una solución agitada de (*Z*)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 10; 170 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (5 mL, 4:1) se añadió hidróxido de litio (28 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. 33 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (5 mL, 4:1), se añadió hidróxido de litio (28 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido (1,5 N, pH~4) y se diluyó con agua (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó por HPLC prep. (método D) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 43% (70 mg, sólido blanco).

[0395] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.24 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.41-1.24 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H). **LCMS:** (Método E) 480.1 (M⁺+H), Rt. 2,51 min, 96,23% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,54 min, 94,04% (Máx)

Ejemplos 5 y 6

Ácido (S)-(*Z*)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico y ácido (R)-(*Z*)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico

[0396]



[0397] A una solución agitada del enantiómero 1 de (Z)-3-((3-butyl-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 11; 650 mg, 1,28 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (10 mL, 4:1) se añadió hidróxido de litio (107 mg, 2,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. 28 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (10 mL, 4:1), se añadió hidróxido de litio (107 mg, 2,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido (1,5 N, pH 4) y se diluyó con agua (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 3-4% MeOH/DCM; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener los compuestos base.

[0398] El enantiómero 2 del compuesto base se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento, partiendo de 600 mg de enantiómero 2 del intermedio 11. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

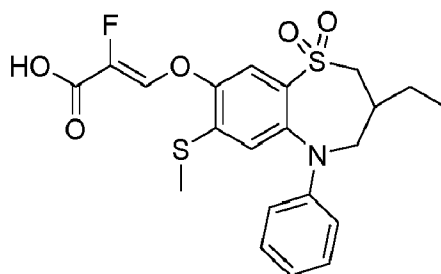
Enantiómero 1: **Rendimiento:** 36% (224 mg, sólido marrón claro). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.60 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.44-1.28 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H). **LCMS:** (Método E) 480.0 (M⁺+H), Rt. 2,93 min, 99,97% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,54 min, 97,21% (Máx). **HPLC quiral:** (Método E) Rt. 4,83 min, 100% (Máx)

Enantiómero 2: **Rendimiento:** 51% (290 mg, sólido marrón claro). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.76 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.44-1.28 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H). **LCMS:** (Método E) 480.0 (M⁺+H), Rt. 2,93 min, 96,76% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,54 min, 98,69% (Máx). **HPLC quiral:** (Método E) Rt. 4,02 min, 100% (Máx)

Ejemplo 7

Ácido (Z)-3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico

[0399]



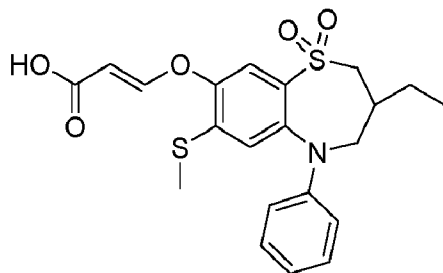
[0400] A una solución agitada de (Z)-3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 19; 0,13 g, 0,27 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (4:1, 5 mL), se añadió hidróxido de litio (0,02 g, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido (1,5 N, pH 4) y se diluyó con agua helada (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (15 mL) y salmuera (15 mL). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo resultante se purificó por HPLC prep. (método B) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 12% (15 mg, sólido blanquecino).

[0401] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.46 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.01-0.99 (m, 3H). **LCMS:** (Método D) 452.0 (M⁺ + H), Rt. 2,11 min, 99,01% (Máx). **HPLC:** (Método C) Rt. 4,50 min, 97,92% (Máx).

Ejemplo 8

Ácido (*E*)-3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0402]



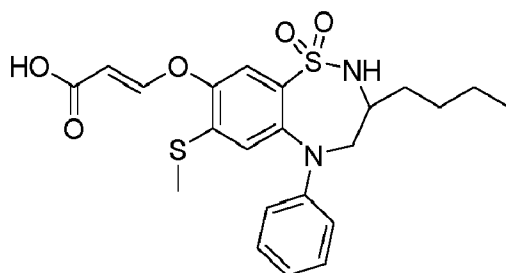
[0403] A una solución agitada de (*E*)-3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de terc-butilo (Intermedio 20; 0,36 g, 0,73 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C, se añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua helada (15 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío y el crudo resultante se purificó por HPLC prep. (método B) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 23% (75 mg, sólido blanco).

[0404] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.30 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 6.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 3H). **LCMS:** (Método D) 434.1 (M⁺+H), Rt. 2,51 min, 99,14% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 4,47 min, 99,54 % (Máx).

EJEMPLO 9:

Ácido (*E*)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0405]



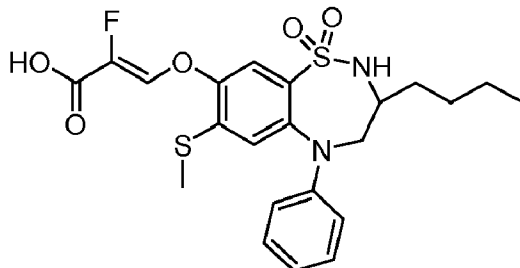
[0406] A una solución agitada de (*E*)-3-((3-butil-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de *tert*-butilo (Intermedio 29; 0.2 g, 0,31 mmol) en tolueno (5 mL) a 0 °C se añadieron trietilamina (0,15 g, 0,62 mmol) y TFA (0,5 mL, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 30-50 % EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 14% (20 mg, sólido blanquecino).

[0407] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.26 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 12.40 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.75 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 5.46 (d, *J* = 12.40 Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 3H). **LCMS:** (Método E) 462.9 (M⁺+H), Rt. 2,76 min, 94,28% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,24 min, 94,22% (Máx)

Ejemplo 10

Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0408]



[0409] A una solución agitada de ácido (Z)-3-((3-butil-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico (Intermedio 31; 0,22 g, 0,37 mmol) en tolueno (4 mL), se añadieron trietilamina (0,18 g 0,73 mmol) y TFA (0,6 mL 7,3 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna Isolera (eluyente: 30-50% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. El compuesto obtenido se purificó de nuevo por HPLC prep. (método A) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 14% (25 mg, sólido blanquecino).

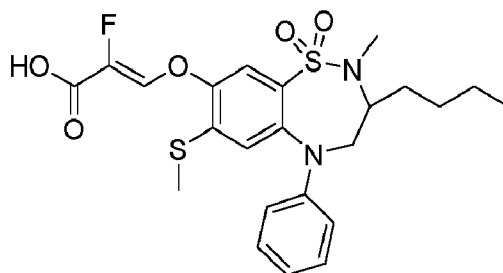
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 3H).

LCMS: (Método E) 481.1 (M⁺+H), Rt. 2,81 min, 99,52% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,36 min, 98,40% (Máx)

Ejemplo 11

Ácido (Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0410]



[0411] A una solución agitada de (Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 34; 0,6 g, 1,15 mmol) en 1,4-dioxano/agua (4:1, 10 mL), se añadió hidróxido de litio (0,141 g, 3,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 2 h a RT. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido (1,5 N, pH~4) y se diluyó con agua helada (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 15 mL), luego la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL) y solución de salmuera (10 mL). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 1-5% MeOH/DCM; gel de sílice: 230-400 mesh). **Rendimiento:** 27% (0,15 g, sólido blanquecino).

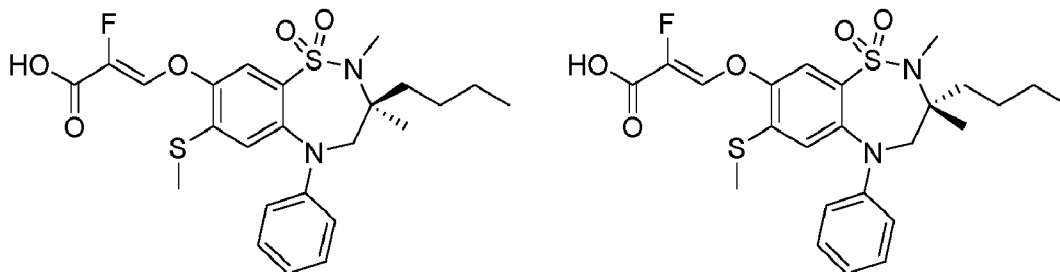
[0412] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.73 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 6.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.51-1.31 (m, 4H), 0.94-0.92 (m, 3H). **LCMS:** (Método E) 495.1 (M⁺+H), Rt. 2,88 min, 98,16% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 6,85 min, 96,53% (Máx).

Ejemplos 12 y 13

Ácido (S)-(Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-

fluoroacrílico y ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0413]



[0414] A una solución agitada del enantiómero 1 del (Z)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 36; 1,95 g, 3,73 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 20 mL), se añadió LiOH·H₂O (313 mg, 7,47 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1,5 N, 20 mL), se diluyó con agua (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró, se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 30-50% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el enantiómero 1 del compuesto base.

[0415] El enantiómero 2 del compuesto base se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento, partiendo de 1,5 g del enantiómero 2 del intermedio 36. El material crudo se purificó por trituración con *n*-hexano (2 x 10 mL) para obtener el compuesto base. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

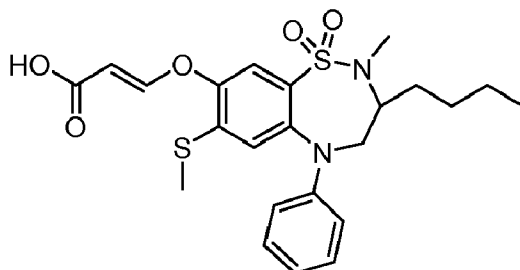
[0416] Enantiómero 1: **Rendimiento:** 93% (1,72 g, sólido blanco). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.58 (bs, 1H), 7.76 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.25 (bs, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H). **LCMS:** (Método E) 495.0 (M⁺+H), Rt. 2,94 min, 99,38% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,53 min, 97,59% (Máx). **SFC Quiral:** (Método H) Rt. 1,83 min, 99,93% (Máx).

[0417] Enantiómero 2: **Rendimiento:** 60% (850 mg, sólido blanco). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.63 (bs, 1H), 7.77 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.24 (bs, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H). **LCMS:** (Método E) 495.0 (M⁺+H), Rt. 2,94 min, 99,54% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,55 min, 99,08% (Máx). **SFC Quiral:** (Método H) Rt. 2,76 min, 100% (Máx).

Ejemplo 14

Ácido (E)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0418]



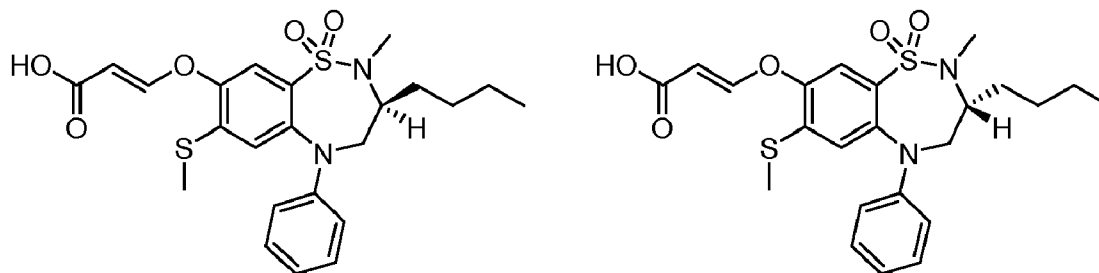
[0419] A una solución agitada de (E)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de terc-butilo (Intermedio 37; 0,6 g, 1,13 mmol) en DCM (6 mL) a 0 °C, se añadió TFA (1,0 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna Isolera (eluyente: 2-3% MeOH/DCM; gel de sílice: 230-400 mesh). El residuo obtenido se purificó por HPLC prep. (método A) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 28% (150 mg, sólido blanquecino). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.30 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 3H), 6.75 (t, *J* = 7.6 Hz,

1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H). **LCMS**: (Método E) 476.9 ($M^+ + H$), Rt. 2,87 min, 98,40% (Máx). **HPLC**: (Método B) Rt. 5,41 min, 99,27% (Máx).

5 Ejemplos 15 y 16

Ácido (S)-(E)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico y ácido (R)-(E)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)ácido acrílico

[0420]



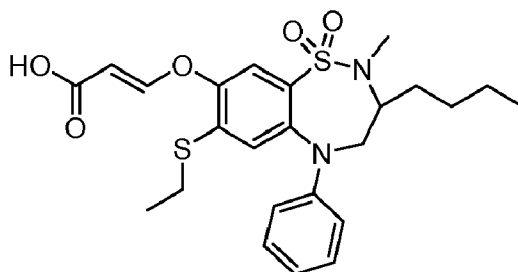
[0421] Los dos enantiómeros del ácido (E)-3-((3-butil-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico racémico (Ejemplo 14; 120 mg, 0,25 mmol) se separaron por SFC preparativa quiral (método B). El material se concentró al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

[0422] Enantiómero 1: **Rendimiento**: 14% (20 mg, sólido blanquecino). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H), 0.95-0.92 (m, 3H). **LCMS**: (Método E) 477.1 ($M^+ + H$), Rt. 2,85 min, 99,84% (Máx). **HPLC**: (Método B) Rt. 5,48 min, 98,34% (Máx). **SFC**: (Método H) Rt. 1.71 min, 99,79%.

[0423] Enantiómero 2: **Rendimiento**: 14% (20 mg, sólido blanquecino). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H), 0.95-0.92 (m, 3H). **LCMS**: (Método E) 477.1 ($M^+ + H$), Rt. 2,85 min, 99,88% (Máx). **HPLC**: (Método B) Rt. 5,48 min, 99,0% (Máx). **SFC**: (método H) Rt. 3.47 min, 99,41%.

Ejemplo 17 Ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0424]



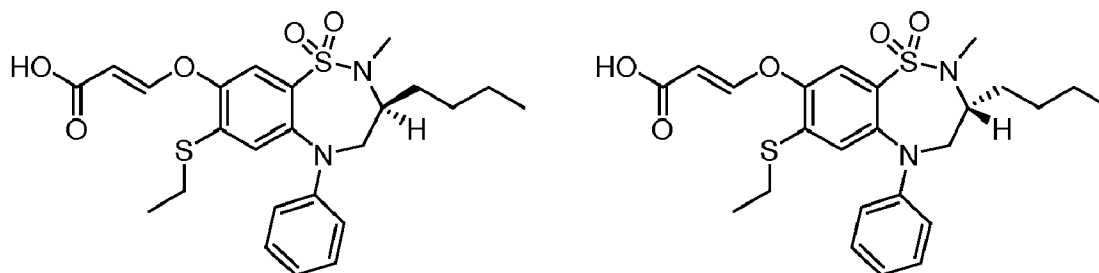
[0425] A una solución agitada de (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de *tert*-butilo (Intermedio 39; 0.14 g, 0,25 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se añadió TFA (0,39 mL, 5,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua fría (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante prepurificación por HPLC (método A). La fracción obtenida se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo (5 mL) y la parte orgánica se lavó con agua (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto base. **Rendimiento**: 45% (60 mg, sólido blanco).

[0426] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.27 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50-2.90 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 0.95-0.85 (m, 3H). LCMS: (Método E) 490.9 (M⁺+H), Rt. 3.02 min, 97.10% (Máx). HPLC: (Método E) Rt. 5,66 min, 95,37% (Máx).

Ejemplos 18 y 19

Ácido (S)-(*E*)-3-((3-butil-7-(etiltilio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico y ácido (R)-(*E*)-3-((3-butil-7-(etiltilio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0427]



[0428] Los dos enantiómeros del ácido (*E*)-3-((3-butil-7-(etiltilio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico racémico (Ejemplo 17; 50 mg, 0,102 mmol) se separaron por SFC quiral (Método S). El material se concentró al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

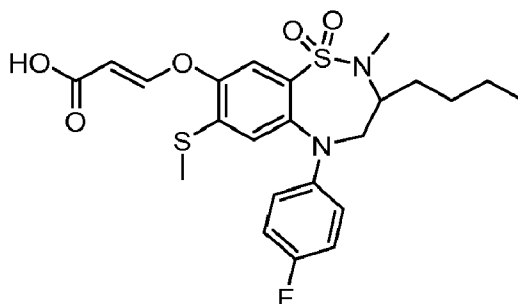
[0429] Enantiómero 1: **Rendimiento:** 40% (20 mg, sólido blanco). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.26 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.60 Hz, 3H), 0.9 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 491.0 (M⁺+H), Rt. 2,71 min, 99,40% (Máx). HPLC: (Método E) Rt. 5,61 min, 99,72% (Máx). SFC Quiral: (Método S) Rt. 2,99 min, 98,37% (Máx).

[0430] Enantiómero 2: **Rendimiento:** 40% (30 mg, sólido blanco). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.29 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.75-1.48 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 0.9 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 491.2 (M⁺+H), Rt. 2,71 min, 98,99% (Máx). HPLC: (Método E) Rt. 5,61 min, 99,18% (Máx). SFC Quiral: (Método S) Rt. 3,73 min, 98,28% (Máx).

Ejemplo 20

Ácido (*E*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0431]



[0432] A una solución agitada de (*E*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de terc-butilo (Intermedio 47; 40 mg, 0,07 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C, se añadió TFA (0,16 mL, 2,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. 07 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C, se añadió TFA (0,16 mL, 2,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua fría (5 mL) y la capa

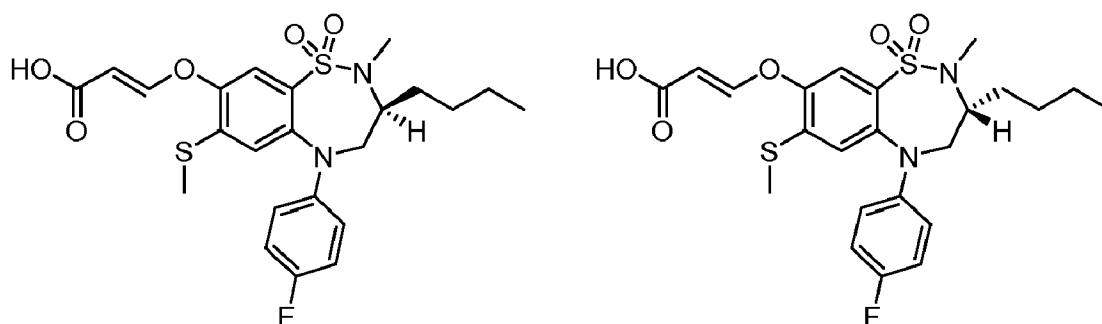
acuosa se extrajo con DCM (2X5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 35-40% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 91% (32 mg, sólido blanquecino).

[0433] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.30 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.83-3.82 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 495.1 (M⁺+H), Rt. 2,50 min, 93,89% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,56 min, 94,80% (Máx).

Ejemplos 21 y 22

Ácido (S)-(E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetra hidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico y ácido (R)-(E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0434]



[0435] Los dos enantiómeros del ácido (E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico racémico (Ejemplo 20; 35 mg, 0,07 mmol) se separaron por SFC quiral (método S). El material se concentró al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

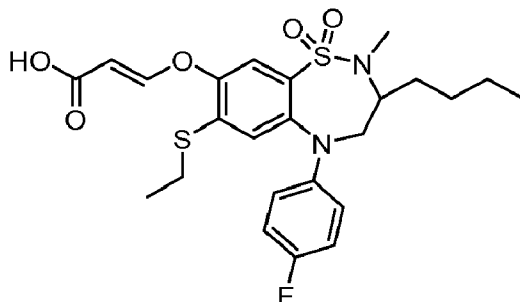
Enantiómero 1: **Rendimiento:** 29% (10 mg, sólido blanquecino). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.27 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.73-6.70 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.68-1.45 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 495.2 (M⁺+H), Rt. 2,46 min, 93,75% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,43 min, 94,52% (Máx). **SFC Quiral:** (Método S) Rt. 2,29 min, 98,89% (Máx).

[0437] Enantiómero 2: **Rendimiento:** 28% (10 mg, sólido blanquecino). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.27 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.80-6.50 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.78-1.45 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 4H), 0.95-0.88 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 495.1 (M⁺+H), Rt. 2,472 min, 97,27% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,434 min, 97,10% (Máx). **SFC Quiral:** (Método S) Rt. 4,79 min, 97,64% (Máx).

Ejemplo 23

Ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0438]



[0439] A una solución agitada de (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-

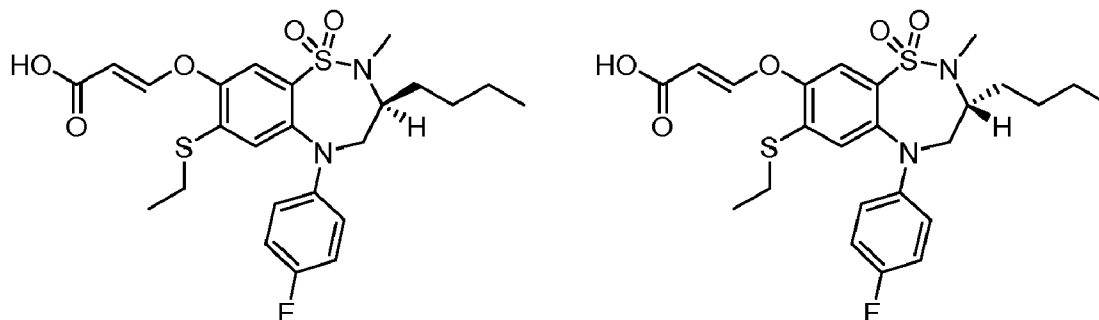
benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de terc-butilo (Intermedio 49; 60 mg, 0,10 mmol) en DCM (1,5 mL) a 0°C se añadió TFA (0,16 mL, 2,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. 10 mmol) en DCM (1,5 mL) a 0°C, se añadió TFA (0,16 mL, 2,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua fría (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 35-40% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 37% (20 mg, sólido blanquecino).

[0440] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 12.27 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.75-6.71 (m, 2H), 5.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 4H), 1.21 (m, 3H), 0.92-0.89 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 509.2 (M⁺+H), Rt. 2,62 min, 95,13% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,62 min, 96,69% (Máx).

Ejemplos 24 y 25

Ácido (S)-(E)-3-((3-butil-7-(etiltilio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilico y ácido (R)-(E)-3-((3-butil-7-(etiltilio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilico

[0441]



[0442] Los dos enantiómeros del ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltilio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilico racémico (Ejemplo 23; 35 mg, 0,078 mmol) se separaron por SFC quiral (método S). El material se concentró al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

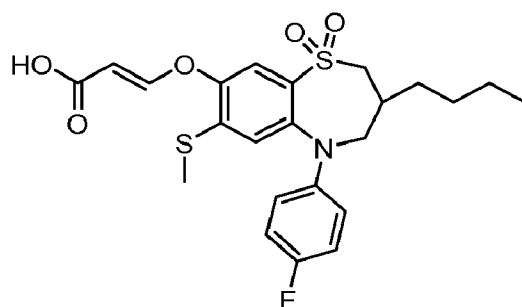
[0443] Enantiómero 1: **Rendimiento:** 40% (14 mg, sólido blanquecino). δ 12,28 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,73-6,70 (m, 2H), 5,52 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,90-3,72 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,94 (q, *J* = 6,40 Hz, 2H). 90-3,72 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,94 (q, *J* = 6,40 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,68-1,45 (m, 2H), 1,42-1,25 (m, 4H), 1,19 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H), 0,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 509.1 (M⁺+H), Rt. 3,03 min, 95,96% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,75 min, 97,05% (Máx). **SFC quiral:** (método S) Rt. 2,75 min, 100% (Max).

[0444] Enantiómero 2: **Rendimiento:** 37% (13 mg, sólido blanquecino). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.28 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.74-6.70 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.88-3.72 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.94 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 6.40 Hz, 3H). **LCMS:** (Método B) 508.9 (M⁺+H), Rt. 2,09 min, 96,57% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,76 min, 94,92% (Máx). **SFC quiral:** (método S) Rt. 3,42 min, 97,83% (Máx).

Ejemplo 26

Ácido (E)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetra hidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilico

[0445]



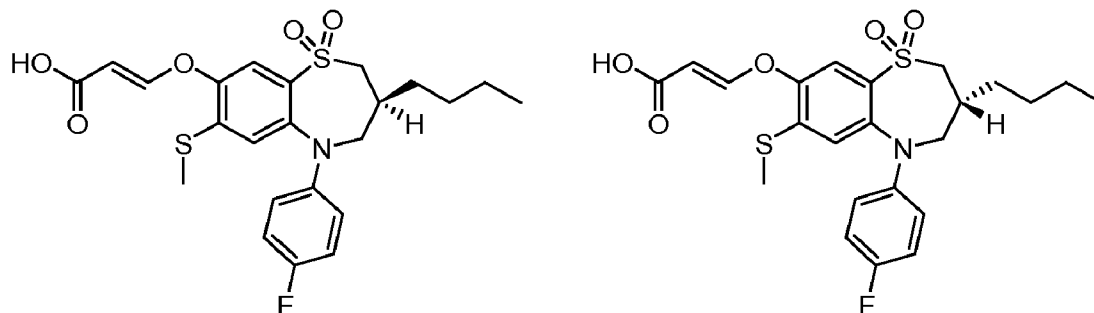
[0446] A una solución agitada de (*E*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de *terc*-butilo (Intermedio 54; 65 mg, 0,12 mmol) en DCM (3 mL) a 0°C, se añadió TFA (1 mL, 12,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. 12 mmol) en DCM (3 mL) a 0°C, se añadió TFA (1 mL, 12,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua fría (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 35-40% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 69% (42 mg, sólido blanco).

[0447] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.28 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.70-6.68 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.50-4.47 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H). **LCMS-Q-TOF:** (Método J) 480.1 (M⁺+H), Rt. 2,88 min, 97,00% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,35 min, 96,21% (Máx).

Ejemplos 27 y 28

Ácido (S)-(*E*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilico y ácido (R)-(*E*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilico

[0448]



[0449] Los dos enantiómeros del ácido (*E*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilico racémico (Ejemplo 26; 38 mg, 0,079 mmol) se separaron por SFC quiral (método T). El material se concentró al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

[0450] Enantiómero 1: **Rendimiento:** 34% (13 mg, sólido blanco). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.30 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.69-6.66 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 480.1 (M⁺+H), Rt. 2,43 min, 96,73% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,34 min, 96,74% (Máx). **SFC quiral:** (método T) Rt. 3,53 min, 100% (Máx).

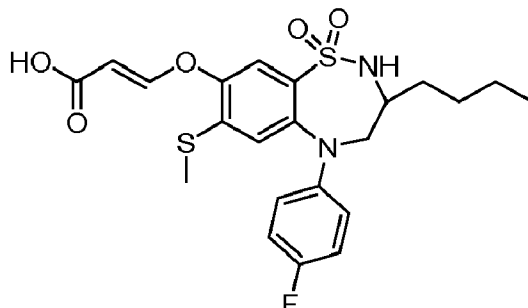
[0451] Enantiómero 2: **Rendimiento:** 32% (12 mg, sólido blanquecino). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.23 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.71-6.68 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 4H), 1.32-1.28 (m, 2H), 0.9 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H). **LCMS:** (Método A) 480.1 (M⁺+H), Rt. 2,43 min, 97,29% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,34 min, 97,07% (Máx). **SFC quiral:** (método T) Rt. 5,07 min, 99,37% (Máx).

Ejemplo 29

Ácido
il)oxi)acrílico

(*E*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-

[0452]



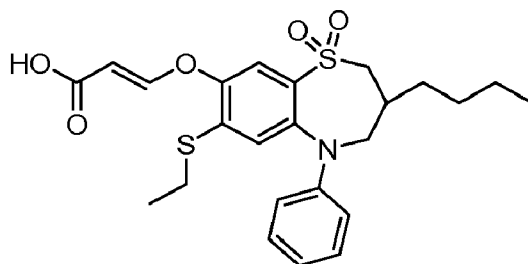
[0453] A una solución agitada de (*E*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de *tert*-butilo (Intermedio 57; 60 mg, 0.09 mmol) en tolueno (3 mL) a 0°C, se añadieron trietilamina (67,2 mg, 0,27 mmol) y TFA (0,11 mL, 1,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua fría (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante HPLC prep. (método D) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 50% (22 mg, sólido blanquecino).

[0454] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 12.3 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.57-1.56 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H), 0.91-0.88 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 479.0 (M⁺-H), Rt. 2,80 min, 95,41% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,30 min, 97,48% (Máx).

Ejemplo 30

Ácido (*E*)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0455]



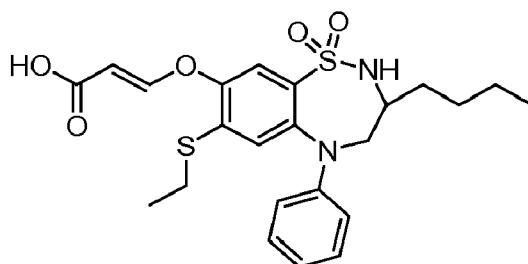
[0456] A una solución agitada de (*E*)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de *tert*-butilo (Intermedio 59; 72 mg, 0,135 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C, se añadió TFA (1 mL, 12,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua fría (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 30-35% EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 mesh) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 46% (30 mg, sólido blanquecino).

[0457] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.26 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 12.40 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 6.75 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 5.51 (d, *J* = 12.40 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.94-2.96 (m, 2H), 2.34-2.34 (m, 1H), 1.36-1.38 (m, 5H), 1.30-1.32 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 3H), 0.05-0.89 (m, 3H). **LCMS:** (Método A) 476.1 (M⁺+H), Rt. 2,68 min, 98,13% (Máx). **HPLC:** (Método B) Rt. 5,65 min, 99,73% (Máx).

Ejemplo 31

Ácido (*E*)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0458]



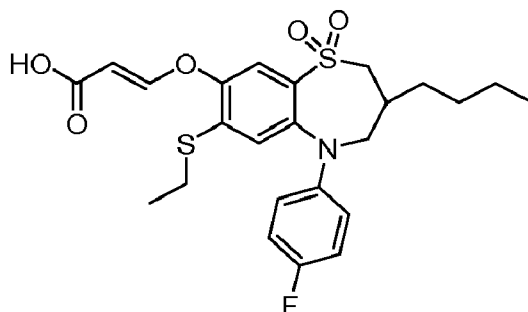
[0459] A una solución agitada de (*E*)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrilato de *terc*-butilo (Intermedio 60; 40 mg, 0,07 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C, se añadió TFA (0,11 mL, 1,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua fría (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2X5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante HPLC prep. (método A) para obtener el compuesto base. **Rendimiento:** 56% (10 mg, sólido blanquecino).

[0460] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.28 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.44 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 5H), 1.19 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 0.9 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). **LCMS:** (Método B) 474.9 (M⁺-H), Rt. 2,03 min, 94,04% (Máx). **HPLC:** (Método E) Rt. 5,36 min, 95,06% (Máx).

Ejemplo 32

Ácido (*E*)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico

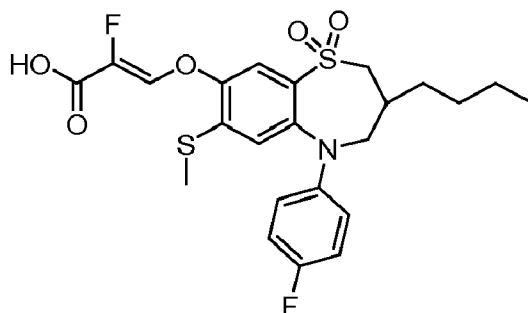
[0461]



[0462] El compuesto base se preparó a partir de (*E*)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de *terc*-butilo (Intermedio 61), en un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29.

Ejemplo 33 Ácido (*Z*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0463]



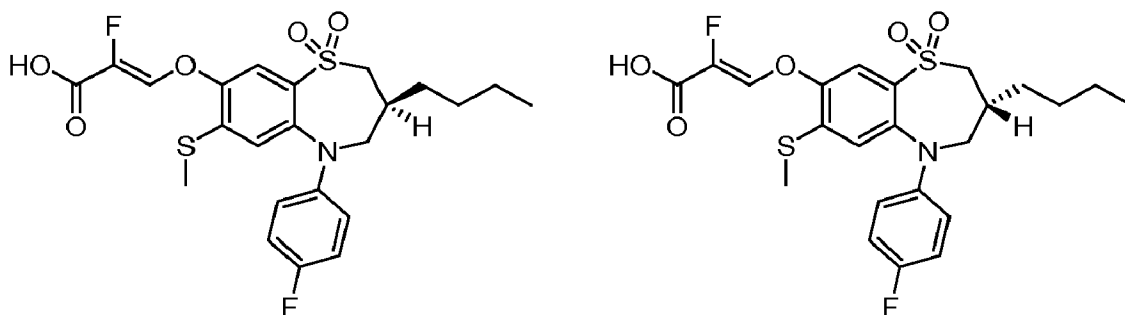
[0464] El compuesto base se prepara a partir de (*Z*)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-

1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 62), de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Ejemplos 34 y 35

Ácido (S)-(Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico y ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico

[0465]

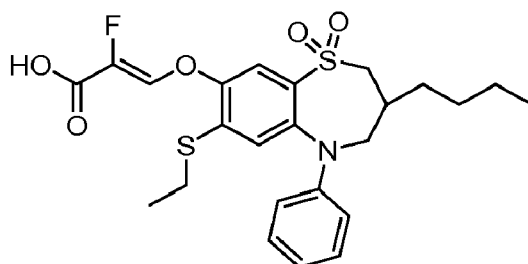


[0466] Los dos enantiómeros del ácido (Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico racémico (Ejemplo 33) se separan por SFC quiral. El material se concentra al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Ejemplo 36

Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico

[0467]

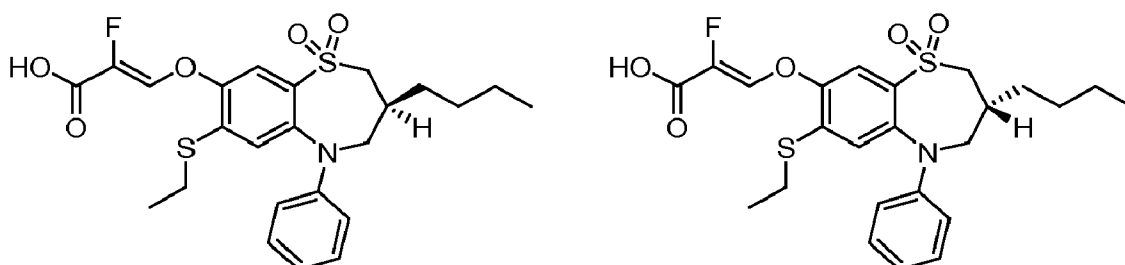


[0468] El compuesto base se prepara a partir de (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 63), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Ejemplos 37 y 38

Ácido (S)-(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico y ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico

[0469]



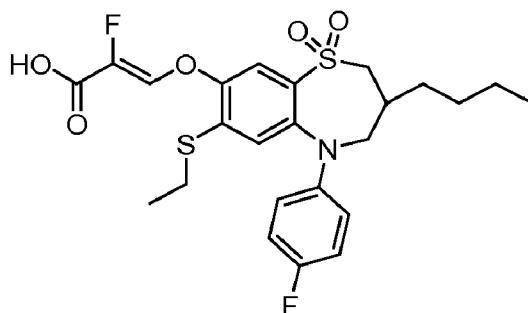
[0470] Los dos enantiómeros del ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-

il)oxi)-2-fluoroacrílico racémico (Ejemplo 36) se separan por SFC quiral. El material se concentra al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Ejemplo 39

Ácido fluorocrílico (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0471]

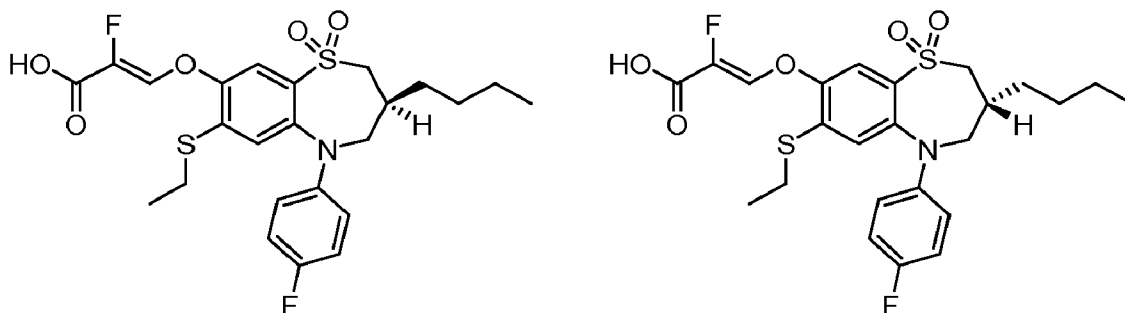


[0472] El compuesto base se prepara a partir de (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 64), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Ejemplos 40 y 41

Ácido (S)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico y ácido (R)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0473]

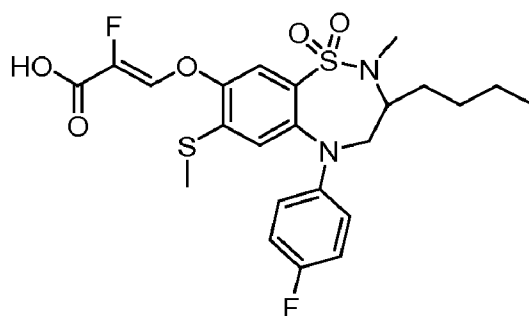


[0474] Los dos enantiómeros del ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico racémico (Ejemplo 39) se separan por SFC quiral. El material se concentra al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Ejemplo 42

Ácido (Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0475]

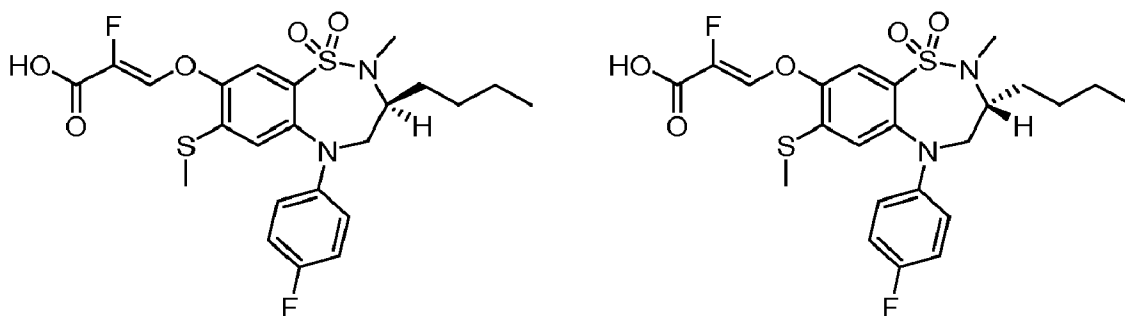


[0476] El compuesto base se prepara a partir de (Z)-3-((3-butyl-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 65), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Ejemplos 43 y 44

Ácido (S)-(Z)-3-((3-butyl-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico y ácido (R)-(Z)-3-((3-butyl-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico

[0477]

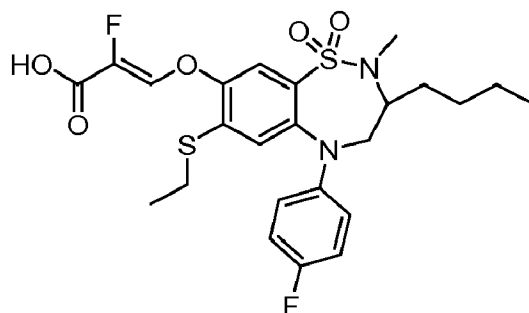


[0478] Los dos enantiómeros del ácido (Z)-3-((3-butyl-5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico racémico (Ejemplo 42) se separan por SFC quiral. El material se concentra al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Ejemplo 45

Ácido (Z)-3-((3-butyl-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilico

[0479]

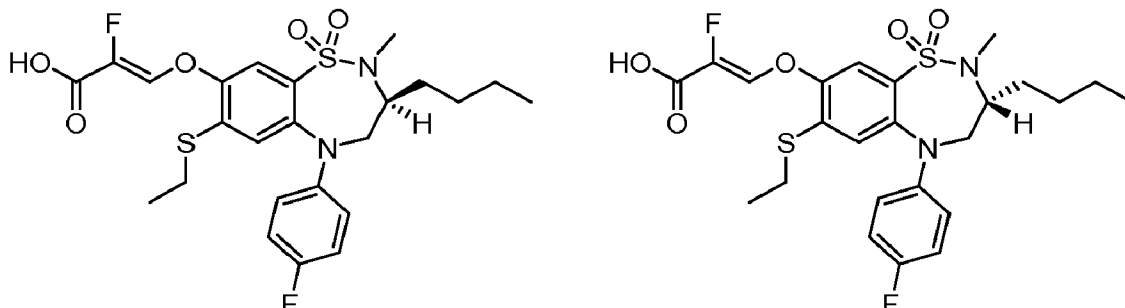


[0480] El compuesto base se prepara a partir de (Z)-3-((3-butyl-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 66), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Ejemplos 46 y 47 Ácido (S)-(Z)-3-((3-butyl-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-

benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico y ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0481]

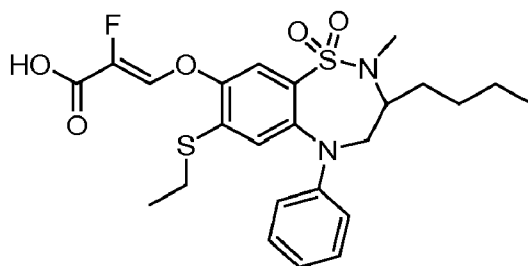


[0482] Los dos enantiómeros del ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico racémico (Ejemplo 45) se separan por SFC quiral. El material se concentra al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Ejemplo 48

Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0483]

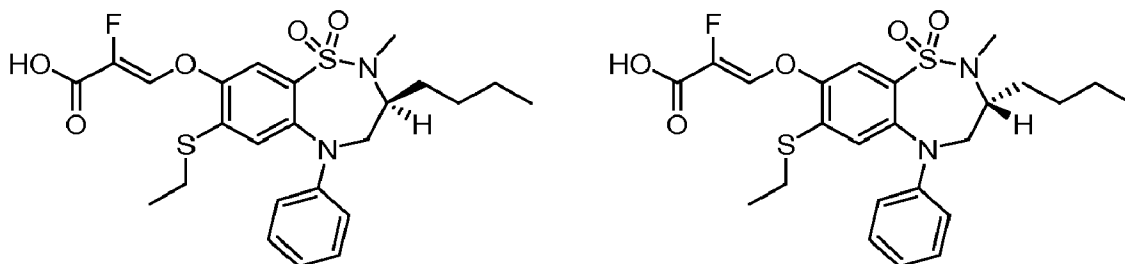


[0484] El compuesto base se prepara a partir de (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrilato de etilo (Intermedio 67), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Ejemplos 49 y 50

Ácido (S)-(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico y ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0485]

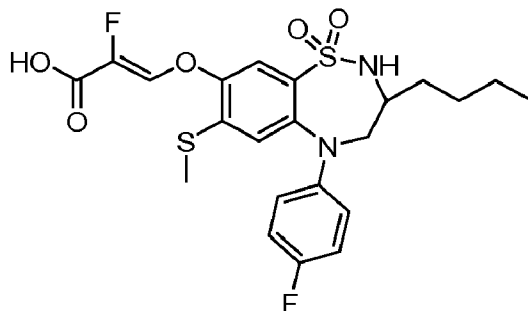


[0486] Los dos enantiómeros del ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico racémico (Ejemplo 48) se separan por SFC quiral. El material se concentra al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Ejemplo 51

Ácido (Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0487]

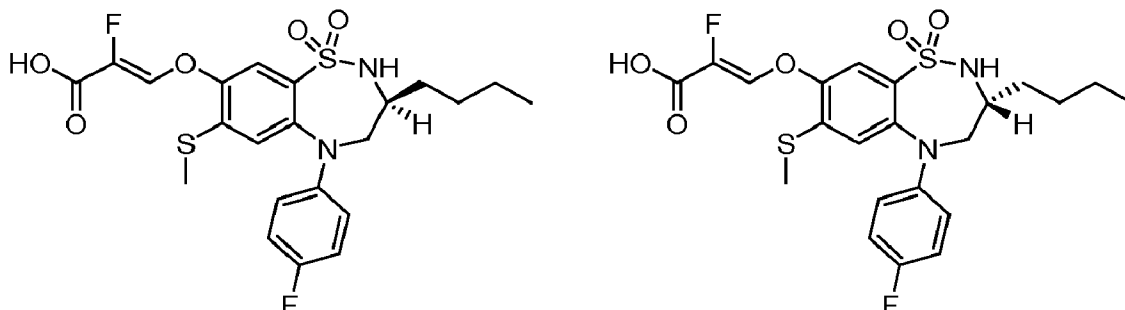


[0488] El compuesto base se prepara a partir del ácido (Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico (Intermedio 69), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

Ejemplos 52 y 53

Ácido (S)-(Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico y ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

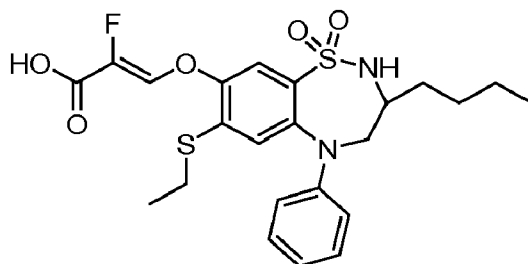
[0489]



[0490] Los dos enantiómeros del ácido (Z)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico racémico (Ejemplo 51) se separan por SFC quiral. El material se concentra al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Ejemplo 54 Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0491]



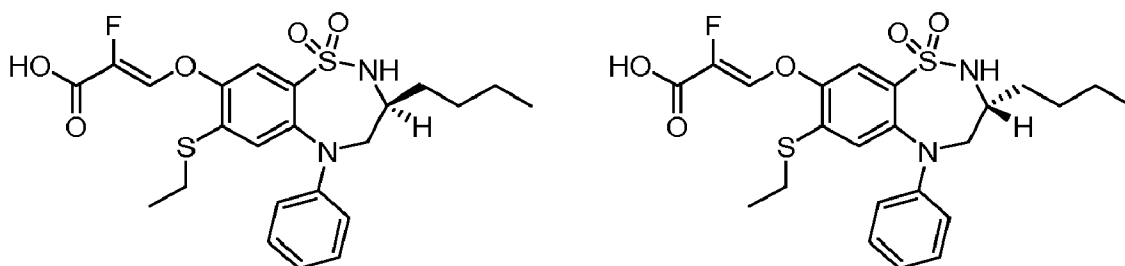
[0492] El compuesto base se prepara a partir del ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico (Intermedio 71), según el procedimiento descrito en el

Ejemplo 10.

Ejemplos 55 y 56

Ácido (S)-(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico y ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0493]

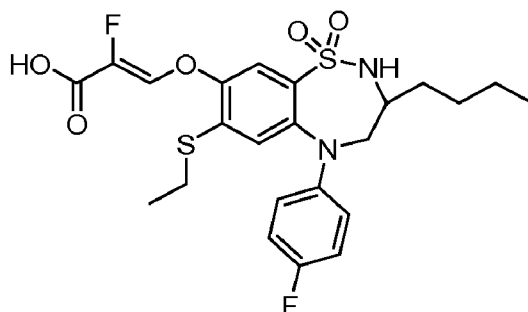


[0494] Los dos enantiómeros del ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico racémico (Ejemplo 54) se separan por SFC quiral. El material se concentra al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Ejemplo 57

Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0495]

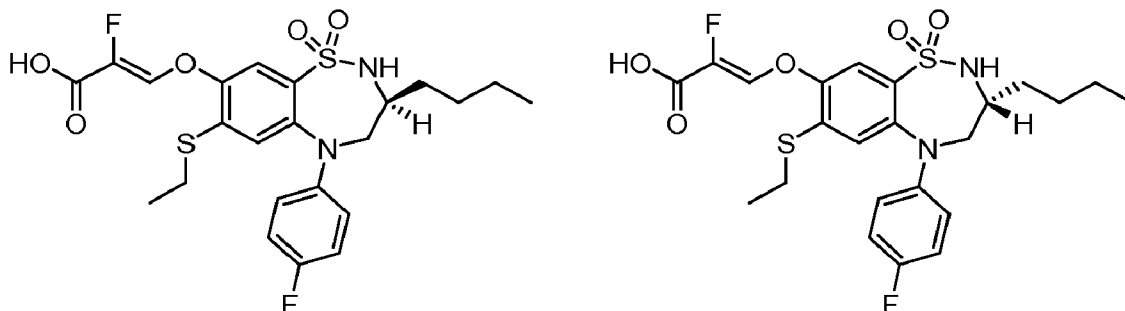


[0496] El compuesto base se prepara a partir del ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico (Intermedio 73), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

Ejemplos 58 y 59

Ácido (S)-(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico y ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico

[0497]

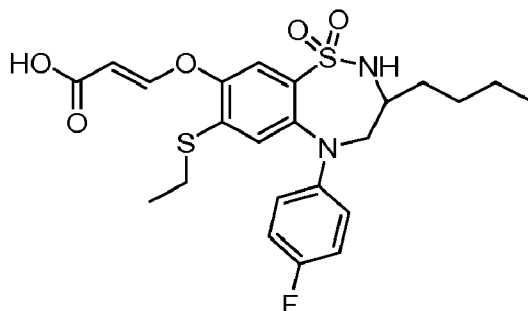


[0498] Los dos enantiómeros del ácido (Z)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico racémico (Ejemplo 57) se separan por SFC quiral. El material se concentra al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Ejemplo 60

Ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0499]

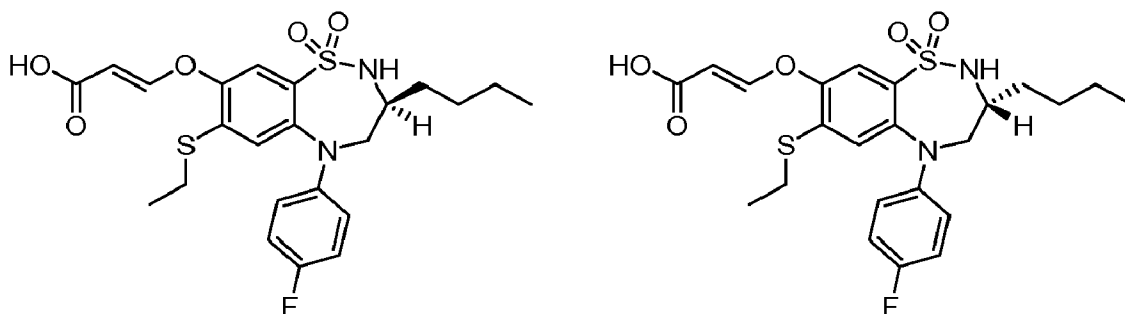


[0500] El compuesto base se prepara a partir del ácido terc-butil (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico (Intermedio 74), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 29.

Ejemplos 61 y 62

Ácido (S)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico y ácido (R)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico

[0501]



[0502] Los dos enantiómeros del ácido (E)-3-((3-butil-7-(etiltio)-5-(4-fluorofenil)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi)acrílico racémico (Ejemplo 60) se separan por SFC quiral. El material se concentra al vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Protocolo de ensayo IBAT (h/m)

[0503] Se sembraron 10.000 células (células humanas o de ratón que sobreexpresan IBAT) en una placa de 96 pocillos (Corning CLS3809) en 200 µl de medio MEM-alfa (Gibco 12571-063) suplementado con un 10% de FBS (Gibco 10438026) que contenía puromicina (Gibco A1113803) (10 µg/mL) y se incubaron a 37 °C en un 5% de CO₂ durante 48 horas. Tras la incubación, se decantó el medio de los pocillos y las células se lavaron dos veces con 300 µl de medio basal MEM-alfa (sin FBS). Tras decantar cada vez el medio basal MEM-alfa, se golpearon las placas contra papel de cocina para garantizar

la máxima eliminación de los medios residuales. Se añadieron diluciones del inhibidor de prueba (siendo la concentración de prueba más alta 10 μM , dilución en serie triple, 10 puntos) preparadas en DMSO (Sigma D2650) en una mezcla de incubación (manteniendo una concentración final de DMSO del 0,2%) que contenía 0,25 μM de ácido 3H-taurocólico (ARC ART-1368) y 5 μM de ácido taurocólico frío (Sigma T4009). A continuación, se añadieron a los pocillos (por duplicado) 50 μL de mezcla de incubación que contenía inhibidores de prueba y se incubaron las placas durante 20 minutos en una incubadora de CO_2 a 37 °C. Tras la incubación, se detuvo la reacción manteniendo las placas en una mezcla de agua helada durante 2-3 minutos y, a continuación, se aspiró completamente la mezcla de incubación de los pocillos. Los pocillos se lavaron dos veces con 250 μL de ácido taurocólico 1 mM no marcado y refrigerado disuelto en HEPES (Gibco 15630080) tamponado (10 mM) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Las placas se golpearon contra una toalla de papel después de cada lavado para garantizar la máxima eliminación del tampón de bloqueo.

[0504] Se añadieron 100 μL de MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) a los pocillos y se mantuvieron durante toda la noche a temperatura ambiente antes de leer las placas en el TopCount NXT™ Microplate Scintillation and Luminescence Counter de PerkinElmer según el protocolo de prueba 3H (ajustado a un tiempo de lectura de 120 segundos por pocillo).

Protocolo de ensayo LBAT (h/m)

[0505] Se sembraron 20.000 células (células humanas o de ratón que sobreexpresaban LBAT) en una placa de 96 pocillos (Corning CLS3809) en 100 μL de medio MEM-alfa (Gibco 12571-063) suplementado con un 10% de FBS (Gibco 10438026) que contenía Geneticina (Gibco 10131-027) (1 mg/mL) y se incubaron a 37 °C en un 5% de CO_2 durante 24 horas. Tras la incubación, se decantó el medio de los pocillos y las células se lavaron dos veces con 300 μL de medio basal MEM-alfa (sin FBS). Tras decantar cada vez el medio basal MEM-alfa, se golpearon las placas contra papel de cocina para garantizar la máxima eliminación de los medios residuales.

[0506] Para LBAT humano, la mezcla de incubación se preparó añadiendo diluciones de inhibidores de prueba (dilución en serie de 3 veces en DMSO (Sigma D2650), 10 puntos) en MEM-alfa (sin FBS) conteniendo 0,3 μM de ácido 3H-taurocólico (ARC ART-1368) y 7,5 μM de ácido taurocólico frío (Sigma T4009) (manteniendo una concentración final de DMSO del 0,2%). Para el LBAT de ratón, la mezcla de incubación se preparó añadiendo diluciones del inhibidor de ensayo (dilución en serie de 3 veces en DMSO, 10 puntos) en MEM-alfa (sin FBS) que contenía 0,3 μM de ácido 3H-taurocólico y 25 μM de ácido taurocólico frío manteniendo una concentración final de DMSO del 0,2%). A continuación, se añadieron a los pocillos (por duplicado) 50 μL de mezcla de incubación que contenía inhibidores de prueba y se incubaron las placas durante 20 minutos en una incubadora de CO_2 a 37 °C. Tras la incubación, se detuvo la reacción manteniendo las placas en una mezcla de agua helada durante 2-3 minutos y, a continuación, se aspiró completamente la mezcla de incubación de los pocillos. Los pocillos se lavaron dos veces con 250 μL de ácido taurocólico 1 mM no marcado y refrigerado disuelto en HEPES (Gibco 15630080) tamponado (10 mM) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Las placas se golpearon contra una toalla de papel después de cada lavado para garantizar la máxima eliminación del tampón de bloqueo.

[0507] Se añadieron 100 μL de MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) a los pocillos y se mantuvieron durante toda la noche a temperatura ambiente antes de leer las placas en el TopCount NXT™ Microplate Scintillation and Luminescence Counter de PerkinElmer según el protocolo de prueba 3H (ajustado a 120 segundos de tiempo de lectura por pocillo, con orientación normal de la placa).

Ensayo de permeabilidad bidireccional (células Caco-2)

[0508] Se sembraron células Caco-2 (Evotec) a una densidad de 70.000 células/pocillo en placas de cultivo celular Millicell® de 24 pocillos y se mantuvieron en una incubadora (37 °C, 5% CO_2 , 95% HR) durante 21 días con cambio de medio en días alternos.

[0509] Se prepararon soluciones madre (10 mM) de los compuestos de prueba, atenolol (marcador de baja permeabilidad), propranolol (marcador de alta permeabilidad) y digoxina (sustrato para la vía de transporte P-gp) en dimetilsulfóxido (DMSO). Se preparó una solución madre intermedia (1 mM) diluyendo 10 μL de solución madre maestra 10 mM con 90 μL de DMSO puro. Se preparó una solución madre de trabajo (10 μM) diluyendo 50 μL de 1 mM con 4950 μL de tampón FaSSIF. Tras la adición de los compuestos a la FaSSIF, las muestras se sometieron a sonicación durante 2 horas y se centrifugaron a 4000 RPM durante 30 minutos a 37 °C. Los 4 mL de sobrenadante resultante se utilizaron directamente en el ensayo. La concentración final de DMSO en los experimentos de transporte fue del 1%.

[0510] El día del ensayo, las monocapas Caco-2 se lavaron dos veces con tampón de transporte (HBSS, pH 7,4) y se preincubaron durante 30 min (37 °C, 5% CO_2 , 95% HR) en una incubadora. La resistencia eléctrica de las monocapas se midió con un sistema Millicell® - ERS. Para el ensayo se seleccionaron monocapas con valores de resistencia eléctrica transepitelial (TEER) superiores a 350 ohm.cm².

[0511] El ensayo se realizó en dirección absorbente (A2B) y secretora (B2A). Los experimentos de transporte se iniciaron mediante la adición de tampón de ensayo de transporte (tampón FaSSIF preparado en HBSS) consistente en compuestos al compartimento donante (cámara apical A-B; cámara basolateral B-A) en pocillos duplicados (n=2). Se introdujo tampón HBSS sin fármaco (pH 7,4) con un 1% de albúmina sérica bovina (BSA) en los compartimentos receptores (A-B-basolateral; B-A- Apical). Los volúmenes de los compartimentos apical y basolateral fueron de 0,4 y 0,8 mL,

respectivamente. Tras añadir la solución dosificadora, las placas se incubaron en una incubadora durante 120 minutos a 37 °C. Transcurridos 120 minutos, se recogieron las muestras del donante y del receptor y se emparejaron matricialmente (1:1, 30 µl de muestra de estudio + 30 µl de tampón blanco) con el tampón opuesto. Las muestras de dosificación se emparejaron matricialmente (1:1, 30 µl de muestra de estudio + 30 µl de tampón blanco) con el tampón opuesto. Las muestras se procesaron añadiendo acetonitrilo con patrón interno (60 µl de muestra de estudio + 200 µl de acetonitrilo con patrón interno -Tolbutamida, 500 ng/mL). Las muestras se agitaron en vórtex y se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante obtenido (100 µl) se diluyó con 100 µl de agua y se transfirió a placas de 96 pocillos nuevas. La concentración de los compuestos en las muestras se analizó mediante el método de cromatografía líquida en tándem por espectrometría de masas (LC-MS/MS) utilizando el método bioanalítico de grado de descubrimiento, según procediera.

[0512] La permeabilidad aparente media (P_{app} , $\times 10^{-6}$ cm/seg) de los compuestos de prueba, atenolol, propranolol y digoxina se calcularon como sigue: $P_{app} = dq/dt \times 1/C_0 \times 1/A$

$$P_{app} = \frac{dq}{dt} \times \frac{1}{C_0} \times \frac{1}{A}$$

donde dq/dt = velocidad de transporte (velocidad de transporte del compuesto en el compartimento receptor), C_0 = concentración inicial en el compartimento donante, A = superficie de la membrana filtrante efectiva.

Protocolo de ensayo basado en HepaRG

[0513] Un vial criopreservado de células HepaRG diferenciadas (Biopredic International HPR116080) se descongela en HepaRG Thawing/Plating/General Purpose Medium (Biopredic International ADD670C) suplementado con 200 mM Glutamax (Gibco 35050061) siguiendo el protocolo proporcionado por Biopredic International. Se siembran 70.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos (Corning CLS3809) en 100 µl de HepaRG Thawing/Plating/General Purpose Medium suplementado con 200 mM Glutamax y se incuban a 37 °C en 5% $_{CO_2}$ durante 24 horas. Tras la incubación, el medio de siembra se sustituye por un medio de mantenimiento/metabolismo HepaRG (Biopredic International ADD620C) y se incuba durante 6 días, con reposición de medio de mantenimiento/metabolismo HepaRG fresco cada 48 horas. Tras 7 días de incubación después de la siembra, se decanta el medio de incubación de los pocillos y se lavan las células dos veces con 250 µl de medio basal William's E (Gibco 12551032). Después de decantar cada vez el medio basal William's E, se golpean las placas contra una toalla de papel para garantizar la máxima eliminación de los medios residuales. La mezcla de incubación se prepara añadiendo diluciones del inhibidor de ensayo (dilución en serie de 3 veces en DMSO (Sigma D2650)) en medio E de William (basal) que contiene 0,3 µM de ácido 3H-taurocólico (ARC ART-1368) y 7,5 µM de ácido taurocólico frío (Sigma T4009) (manteniendo una concentración final de DMSO del 0,2%). A continuación, se añaden a los pocillos (por duplicado) 50 µl de mezcla de incubación que contiene los inhibidores de la prueba y se incuban las placas durante 30 minutos en un incubador con un 5% de CO_2 a 37 °C. Tras la incubación, se detiene la reacción manteniendo las placas en una mezcla de agua helada durante 2-3 minutos y, a continuación, se aspira completamente la mezcla de incubación de los pocillos. Los pocillos se lavan dos veces con 250 µl de ácido taurocólico no marcado refrigerado 1 mM disuelto en HEPES (Gibco 15630080) tamponado (10 mM) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7,4). Las placas se golpean contra una toalla de papel después de cada lavado para garantizar la máxima eliminación del tampón de bloqueo.

[0514] Se añaden 100 µL de MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) a los pocillos y se mantienen toda la noche a temperatura ambiente antes de leer las placas en el TopCount NXT™ Microplate Scintillation and Luminescence Counter de PerkinElmer según el protocolo de prueba 3H (ajustado a 120 segundos de tiempo de lectura por pocillo, con orientación normal de la placa).

Preparación de diluciones del compuesto de ensayo

[0515] Todos los compuestos de prueba se suministraron en forma de polvo a temperatura ambiente. Se prepararon reservas de DMSO 10 mM de los compuestos de ensayo, se tomaron alícuotas y se almacenaron a -20 °C. A partir de la reserva de DMSO 10 mM de los compuestos, se preparó una dilución en serie triple en DMSO para obtener un total de 10 diluciones de los compuestos de ensayo. Se añadieron 0,5 µl de esta dilución en DMSO a 250 µl de medio basal sin FBS que contenía ácido 3H-taurocólico y ácido taurocólico frío para preparar la mezcla de incubación.

Estudios de biodisponibilidad

[0516] Se utilizaron ratones macho (C57BL/6 o CD1) o ratas Wistar de 8-9 semanas de edad. Para cada compuesto de ensayo, se utilizaron dos grupos de 3 animales cada uno. A un grupo se le administró una dosis única intravenosa de 1 mg/kg (vehículo 100% DMSO) a través de la vena de la cola y al otro grupo se le administró una dosis única oral de 10 mg/kg a través de aguja gavage. El grupo al que se administró una dosis oral pasó la noche en ayunas. Se recogieron muestras de sangre después de 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas tras la administración intravenosa, y después de 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas tras la administración oral. Se tomaron muestras de sangre de la vena safena. Como anticoagulante se utilizó EDTA al 0,2%. Las muestras se analizaron mediante un método bioanalítico de grado de

descubrimiento desarrollado para la estimación del compuesto de ensayo en plasma, utilizando un sistema LC-MS/MS.

Resultados

- 5 **[0517]** Los datos biológicos para los compuestos de los ejemplos se muestran en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Ejempl o	hLBA T IC ₅₀ (nM)	hIBA T IC ₅₀ (nM)	Permeabilidad (Caco-2)		Biodisponibilid ad (%)
			P _{ap} p A2B (x 10 ⁻⁶ cm/seg)	P _{ap} p B2A (x 10 ⁻⁶ cm/seg)	
1	9,9	10000	25, 6	19, 1	
2	469				
3	4,8		24	18, 8	50 (C57BL/6)
4	1,9	1510	2,4	6,0	
5	28				
6	1,4	1440	2,7	5,5	26 (C57BL/6)
7	73	3333			
8	242				
9	8,2				
10	1,0	1139	0,5	1,9	
11	1,1	830			
12	78				
13	0,6	568	3,1	9,6	61 (C57BL/6)
14	3,4				
15	2,2		14, 1	13, 0	50 (C57BL/6)
16	105				
17	2,3				
18	2,4	5278	15, 0	9,7	
19	70	>1000 0			
20	4,5	1147			
21	3	644			

Ejempl o	hLBA T IC ₅₀ (nM)	hIBA T IC ₅₀ (nM)	Permeabilidad (Caco-2)		Biodisponibilid ad (%)
			P _{sp} p A2B (x 10 ⁻⁶ cm/seg)	P _{sp} p B2A (x 10 ⁻⁶ cm/seg)	
22	591	>1000 0			
23	1,0	3063	12, 6	9,3	
24	0,34	265			
25	267				
26	8,7	>1000 0			
27	354	>1000 0			
28	1,9	>3333			
29	1,0	1669	7,3	17, 2	
30	9,5	>1000 0			
31	3,4	>1000 0			
32	2,6	>1000 0	11, 3	8,9	

Efecto de los compuestos selectivos LBA sobre los niveles séricos de ácidos biliares en ratones OATP KO

[0518] En los estudios se utilizaron ratones machos OATP KO (Oatp1a/1b ratones *cluster knockout*, Taconic, USA) de 8 a 9 semanas de edad. Una vez finalizado el periodo de cuarentena y aclimatación, los animales fueron distribuidos aleatoriamente en función de su peso corporal en grupos experimentales (n=4 ratones en cada uno). En el día experimental, se recogió una muestra de sangre basal seguida de la dosificación oral del vehículo (0,5% CMC, 0,1% Tween 80) o del compuesto del Ejemplo 3, 6, 13 o 15 a las dosis indicadas. A continuación, se recogieron muestras de sangre en distintos momentos tras la dosis (indicados en cada gráfico). Se dejó coagular la sangre y el suero se recogió por centrifugación a 3000 g, 4°C durante 15 minutos y se almacenó a -80°C para su posterior análisis. La concentración total de ácidos biliares en cada muestra de suero se determinó utilizando el kit CELL BIOLABS Total Bile Acids (STA631) siguiendo las instrucciones del fabricante. Media ± SEM, n=4.

[0519] Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 4. Los niveles séricos de ácidos biliares antes de la dosis y durante el tratamiento con vehículo oscilaron entre 1 y 5 µmol/L. La administración oral del compuesto del Ejemplo 13 aumentó los ácidos biliares séricos de forma dependiente de la dosis. Una hora después de la dosificación, los niveles séricos de ácidos biliares aumentaron a aproximadamente 100 µmol/L en respuesta a 30 mg/kg del compuesto del Ejemplo 13. Los compuestos de los Ejemplos 3, 6 y 15 también aumentaron los niveles séricos de ácidos biliares.

[0520] *Modelo PD: Evaluación del compuesto de ensayo sobre los niveles totales de ácidos biliares en ratones machos C57BL6.*

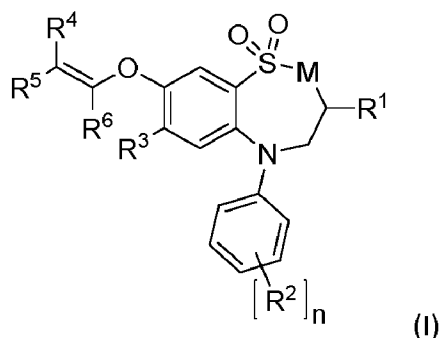
- 5 **[0521]** Se utilizan ratones C57BL/6N Tac de 8-9 semanas de edad para estudiar el efecto de los moduladores de ácidos biliares en los niveles de ácidos biliares. Una vez finalizado el periodo de cuarentena y aclimatación, los animales se distribuyen aleatoriamente en función de su peso corporal en x grupos experimentales: (i) control con vehículo, y (ii) compuesto de ensayo y mg/kg po una vez al día. Los animales son tratados con el compuesto de ensayo durante 7 días. El día 5 del estudio, los animales se alojan individualmente en jaulas nuevas. El día 7, se recogen las heces de cada jaula y, a continuación, se extrae sangre de cada animal por vía retroorbital. Los animales son eutanasiados para recoger hígado e ileon terminal de cada animal para su posterior análisis. El peso corporal y el consumo de alimentos se miden dos veces por semana. Los perfiles de lípidos séricos se analizan en muestras de suero del día 7. Los ácidos biliares totales en suero se miden en las muestras de suero del día 7. La excreción fecal de bilis se mide en la muestra fecal del día 7. La expresión hepática de CYP7A1 y SHP se cuantifica en las muestras de hígado del día 7. Los triglicéridos hepáticos y el colesterol total se analizan en las muestras de hígado del día 7.

[0522] *Modelo de ácido biliar en orina: Evaluación de compuestos de ensayo sobre los niveles de ácidos biliares en orina en ratones machos C57BL/6N.*

- 20 **[0523]** Se utilizan ratones C57BL/6N Tac de 8-9 semanas de edad para estudiar el efecto de los moduladores de ácidos biliares en los niveles de ácidos biliares. Una vez finalizado el periodo de cuarentena y aclimatación, los animales se distribuyen aleatoriamente en función de su peso corporal en x grupos experimentales: (i) control con vehículo, y (ii) compuesto de ensayo y mg/kg po una vez al día. Los animales son tratados con el compuesto de ensayo durante 7 días. El día 6 del estudio, los animales son trasladados a una jaula metabólica. El día 7, se recogen las heces y la orina de cada jaula metabólica y, a continuación, se extrae sangre de cada animal por vía retroorbital. Los animales son eutanasiados para recoger el riñón de cada animal para su posterior análisis. El peso corporal se mide dos veces por semana. Los ácidos biliares totales en suero se miden en muestras de suero del día 7. La excreción fecal de ácidos biliares se mide en la muestra fecal del día 7. La excreción urinaria de ácidos biliares se mide en la muestra del día 7. La expresión renal de ASBT, OSTa, OSTAb y MRP2 se cuantifica en las muestras del día 7.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

M se selecciona entre -CH₂- y -NR⁷-;

R¹ es alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, amino, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₄)amino, N-(aril-alquil C₁₋₄)amino, alquilcarbonilamino C₁₋₆, cicloalquilcarbonilamino C₃₋₆, N-(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, N,N-di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, alquiloiloxycarbonilamino C₁₋₄, cicloalquiloiloxycarbonilamino C₃₋₆, alquilsulfonamido C₁₋₄ y cicloalquilsulfonamido C₃₋₆;

n es un número entero 1, 2 ó 3;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, cicloalquiloiloxi C₃₋₆, alquiltio C₁₋₄, cicloalquiltio C₃₋₆, amino, N-(alquil C₁₋₄)amino y N,N-di(alquil C₁₋₄)amino;

Uno de R⁴ y R⁵ es carboxilo, y el otro de R⁴ y R⁵ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, fluoro, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R⁷ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₂₋₄.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es n-butilo.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, isopropilcarbonilamino, *tert*-butilcarbonilamino, *tert*-butilaminocarbonilo, *tert*-butoxicarbonilamino, metilsulfonamido y ciclopropilsulfonamido.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, amino, metilamino y dimetilamino.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ es hidrógeno o fluoro.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R⁵ es carboxilo.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁶ es hidrógeno.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

Ácido (E)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;

Ácido (R)-(E)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;

Ácido (S)-(E)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico;

Ácido (Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;

Ácido (S)-(Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoroacrílico;

Ácido (R)-(Z)-3-((3-butil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como medicamento.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular; hipercolesterolemia; diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2; complicaciones de la diabetes, incluidas cataratas, enfermedades microvasculares y macrovasculares, retinopatía, neuropatía, nefropatía y retraso en la cicatrización de heridas, isquemia tisular, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular; enfermedades relacionadas con la diabetes, como resistencia a la insulina (alteración de la homeostasis de la glucosa), hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos o glicerol, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, incluida la hipertrigliceridemia, síndrome metabólico (síndrome X), aterosclerosis e hipertensión.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno gastrointestinal, como estreñimiento (incluyendo estreñimiento crónico, estreñimiento funcional, estreñimiento idiopático crónico (CIC), estreñimiento intermitente/espórádico, estreñimiento secundario a la diabetes mellitus, estreñimiento secundario a un accidente cerebrovascular, estreñimiento secundario a una enfermedad renal crónica, estreñimiento secundario a la esclerosis múltiple, estreñimiento secundario a la enfermedad de Parkinson, estreñimiento secundario a la esclerosis sistémica, estreñimiento inducido por fármacos, síndrome del intestino irritable con estreñimiento (IBS-C), síndrome del intestino irritable mixto (IBS-M), estreñimiento funcional pediátrico y estreñimiento inducido por opiáceos); enfermedad de Crohn; malabsorción primaria de ácidos biliares; síndrome del intestino irritable (IBS); enfermedad inflamatoria intestinal (IBD); inflamación ileal; y enfermedad por reflujo y sus complicaciones, como el esófago de Barrett, la esofagitis por reflujo biliar y la gastritis por reflujo biliar.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno hepático, como un trastorno metabólico hereditario del hígado; errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares; anomalías congénitas de las vías biliares; atresia biliar; atresia biliar post-Kasai; atresia biliar posttrasplante de hígado; hepatitis neonatal; colestasis neonatal; formas hereditarias de colestasis; xantomatosis cerebrotendinosa; un defecto secundario de la síntesis de BA; síndrome de Zellweger; enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística; deficiencia de alfa1-antitripsina; síndrome de Alagilles (ALGS); síndrome de Byler; un defecto primario de la síntesis de ácidos biliares (BA); colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), incluidas PFIC-1, PFIC-9, PFIC-1 y PFIC no especificada, PFIC post-desvío biliar y PFIC post-trasplante hepático; colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC), incluidas BRIC1, BRIC2 y BRIC no especificada, BRIC post-desvío biliar y BRIC post-trasplante hepático; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria (PBC); fibrosis hepática; enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD); esteatohepatitis no alcohólica (NASH); hipertensión portal; colestasis; colestasis del síndrome de Down; colestasis inducida por fármacos; colestasis intrahepática del embarazo (ictericia durante el embarazo); colestasis intrahepática; colestasis extrahepática; colestasis asociada a nutrición parenteral (PNAC); colestasis asociada a bajo contenido en fosfolípidos; síndrome de colestasis linfedematosa 2 (LCS1); colangitis esclerosante primaria (PSC); colangitis asociada a inmunoglobulina G4; colangitis biliar primaria; colelitiasis (cálculos biliares); litiasis biliar; coledocolitiasis; pancreatitis por cálculos biliares; enfermedad de Caroli; neoplasia maligna de las vías biliares; neoplasia maligna que causa obstrucción del árbol biliar; estenosis biliar; colangiopatía por AIDS; colangiopatía isquémica; prurito debido a colestasis o ictericia; pancreatitis; enfermedad hepática autoinmune crónica que provoca colestasis progresiva; esteatosis hepática; hepatitis alcohólica; hígado graso agudo; hígado graso del embarazo; Hepatitis inducida por fármacos; trastornos por sobrecarga de hierro; defecto congénito de la síntesis de ácidos biliares tipo 3 (defecto BAS tipo 1); lesión hepática inducida por fármacos (DILI); fibrosis hepática; fibrosis hepática congénita; cirrosis hepática; histiocitosis de células de Langerhans (LCH); colangitis esclerosante por ictiosis neonatal (NISCH); protoporfiria eritropoyética (EPP); ductopenia idiopática del adulto (IAD); hepatitis neonatal idiopática (INH); insuficiencia no sindrómica de los conductos biliares interlobulares (NS PILBD); cirrosis infantil de los indios norteamericanos (NAIC); sarcoidosis hepática; amiloidosis; enterocolitis necrotizante; toxicidades causadas por ácidos biliares séricos, incluidas alteraciones del ritmo cardíaco (por ej.g., fibrilación auricular) en el contexto de un perfil anormal de ácidos biliares séricos, cardiomiopatía asociada a cirrosis hepática ("colecardia") y atrofia muscular esquelética asociada a hepatopatía colestásica; hepatopatía poliquística; hepatitis vírica (incluidas hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D y hepatitis E); carcinoma hepatocelular (hepatoma); colangiocarcinoma; cánceres gastrointestinales relacionados con los ácidos biliares; y colestasis causada por tumores y neoplasias del hígado, del tracto biliar y del páncreas.

15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o prevención de abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL), enfermedad de retención de quilomicrones (CRD) o sitosterolemia; hipervitaminosis y osteopetrosis; hipertensión; hiperfiltración glomerular; poliquistosis renal (PKD), incluida la poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD) y la poliquistosis renal autosómica recesiva (ARPKD); y prurito de insuficiencia renal; o para su uso en la protección frente a lesiones renales asociadas a enfermedades hepáticas o metabólicas.

FIG. 1

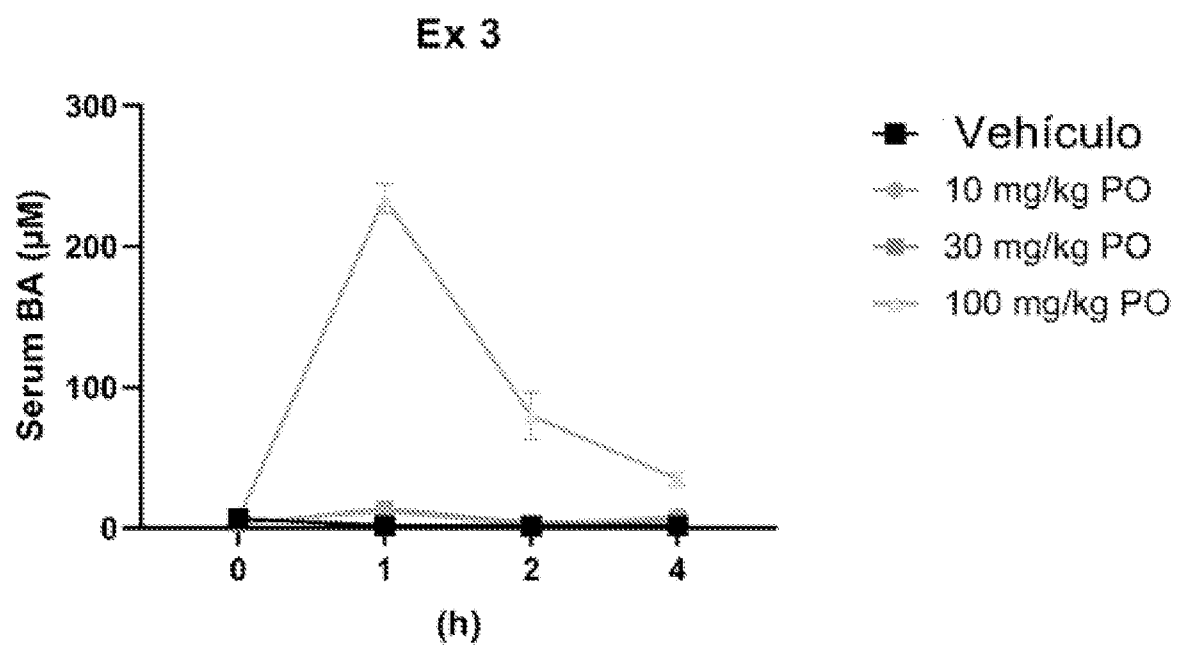


FIG. 2

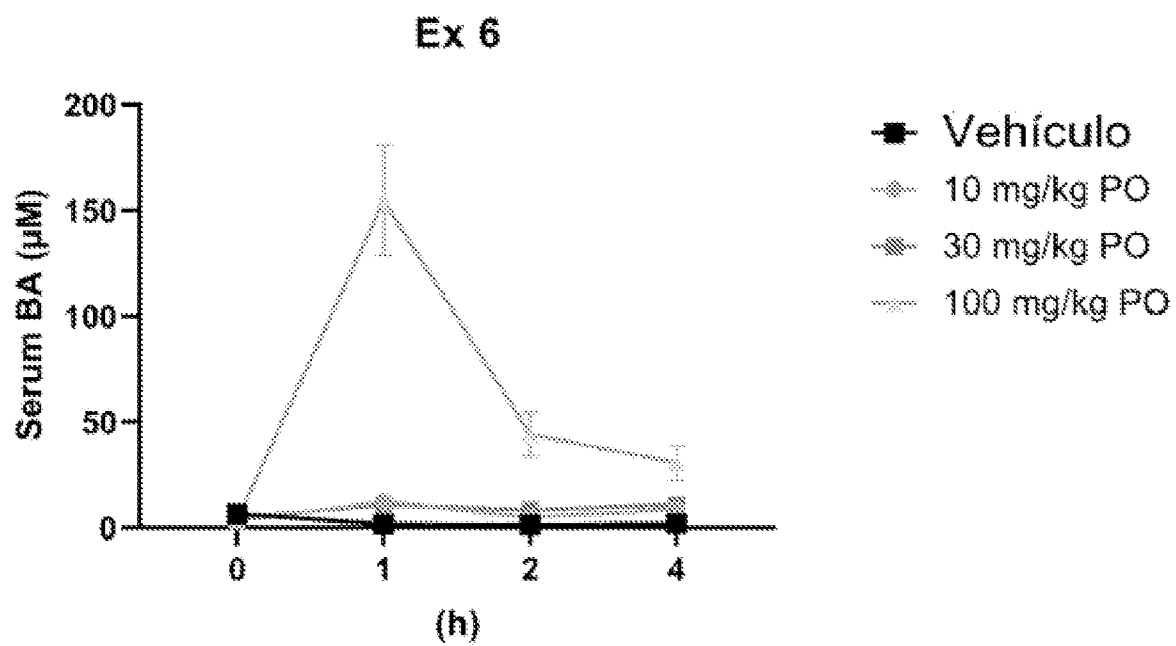


FIG. 3

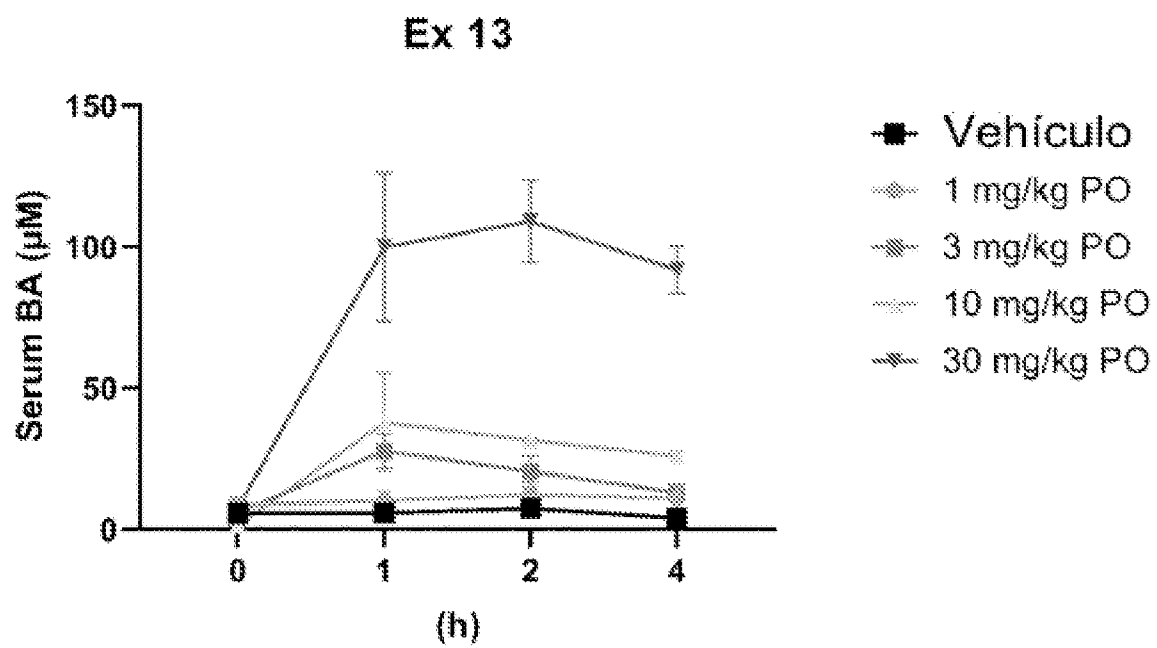


FIG. 4

