

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 955 799**

51 Int. Cl.:

A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 9/00 (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: **06.02.2020** **PCT/EP2020/052940**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2020** **WO20161216**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2020** **E 20705304 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2023** **EP 3921027**

54 Título: **Compuestos de benzotiazepina y su uso como moduladores de los ácidos biliares**

30 Prioridad:

06.02.2019 IN 201911004690
12.04.2019 SE 1950463
04.12.2019 IN 201911049986

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2023

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

MENDIGUTÍA GÓMEZ, María Manuela

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 955 799 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 benzotiazepina y su uso como moduladores de los ácidos biliares

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud India No. 201911004690, presentada el 6 de febrero de 2019; Solicitud Sueca No. 1950463-8, presentada el 12 de abril de 2019; y Solicitud India No. 201911049986, presentada el 4 de diciembre de 2019.

Campo técnico

- 10 La invención se refiere a derivados de 1,5-benzotiazepina de fórmula (I). Estos compuestos son moduladores de los ácidos biliares que tienen actividad inhibidora del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT) y/o del transporte de ácidos biliares del hígado (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 del hígado.

Antecedentes

- 15 Los ácidos biliares son detergentes fisiológicos que desempeñan una función importante en la absorción intestinal y el transporte de lípidos, nutrientes y vitaminas. También son moléculas de señalización que activan receptores nucleares y rutas de señalización celular que regulan el metabolismo de los lípidos, la glucosa y la energía. Los ácidos biliares son ácidos esteroides que se sintetizan a partir del colesterol en el hígado y se almacenan en la vesícula biliar como micelas mixtas. Durante la digestión, el duodeno desencadena la liberación de hormonas que hacen que la vesícula biliar se contraiga, liberando de esta manera ácidos biliares en el intestino delgado, donde permiten la absorción de vitaminas liposolubles y colesterol. Cuando llegan al íleon, los ácidos biliares se reabsorben en el intestino y se secretan a la sangre portal para regresar al hígado a través de la circulación venosa porta. De este modo, más del 90 % de los ácidos biliares se reciclan y regresan al hígado. Estos ácidos biliares luego se transportan a través de la membrana sinusoidal de los hepatocitos y se vuelven a secretar a través de la membrana canalicular hacia la bilis.
- 20 En este primer paso, los hepatocitos absorben entre el 75 y el 90 % de los ácidos biliares, completando una ronda de circulación enterohepática. La fracción de ácidos biliares que escapa de ser depurada en el hígado ingresa a la circulación sistémica, donde los ácidos biliares libres son filtrados por el glomérulo renal, recuperados eficientemente en los túbulos proximales y exportados nuevamente a la circulación sistémica. Curiosamente, la mayoría de los ácidos biliares secretados a través de la membrana canalicular hacia la bilis se derivan de la reserva 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 del lumen intestinal, los ácidos biliares primarios se transforman en ácidos biliares secundarios bajo la acción de las bacterias intestinales, principalmente mediante reacciones de deshidroxilación simples o duales del núcleo esteroide. Los ácidos biliares que escapan a la absorción intestinal se excretan posteriormente por las heces.
- 35 En general, el sistema de transporte eficiente ayuda a mantener una reserva constante de ácidos biliares, asegurando niveles suficientemente altos de ácidos biliares conjugados en el intestino para promover la absorción de lípidos, así como reducir la carga bacteriana del intestino delgado. El sistema también minimiza la pérdida de ácidos biliares fecal y urinario y protege los compartimentos intestinal y hepatobiliar al eliminar detergentes potencialmente citotóxicos (según lo revisado por Kusters y Karpen (Xenobiotica 2008, vol. 38, p. 1043-1071); por Chiang (J. Lipid Res. 2009, vol. 50, p. 1955-1966) y por Dawson (Handb. Exp. Pharmacol. 2011, vol. 201, p. 169-203)).
- 40

- Se ha descubierto que la regulación del tamaño de la reserva de ácidos biliares desempeña una función clave en la homeostasis del colesterol mediante la conversión hepática del colesterol en ácidos biliares, que representa una ruta principal para la eliminación del colesterol del cuerpo. El hígado desempeña una función esencial en la eliminación de compuestos endógenos y xenobióticos del organismo. La secreción hepatobiliar normal y la circulación enterohepática son necesarias para la eliminación de compuestos endógenos tales como el colesterol y la bilirrubina y sus metabolitos del cuerpo, manteniendo de esta manera la homeostasis de los lípidos y los ácidos biliares. (Kusters and Karpen, Xenobiotica 2008, vol. 38, p. 1043-1071).
- 45

- La reabsorción de ácidos biliares en el íleon se puede inhibir mediante compuestos inhibidores del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT). Se ha informado que la inhibición de la reabsorción de ácidos biliares es útil en el tratamiento de varias enfermedades, que incluyen dislipidemia, diabetes, obesidad, estreñimiento, enfermedades del hígado colestásicas, esteatohepatitis no alcohólica y otras enfermedades hepáticas. Durante las últimas décadas se han divulgado una serie de compuestos inhibidores de ASBT, véanse, por ejemplo, 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, 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
- 50
- 55

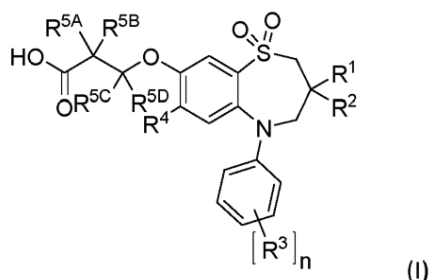
2011/137135, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205 y EP 1535913.

A pesar del número de compuestos inhibidores de ASBT que se han informado previamente, subsiste la necesidad de compuestos moduladores de ácidos biliares adicionales que tengan un perfil optimizado con respecto a potencia, selectividad y biodisponibilidad.

Descripción detallada de la invención

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

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



en la que

R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, amino, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₄)amino y N-(aril-alquilo C₁₋₄)amino;

n es un entero 1, 2 o 3;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquiltio C₁₋₄, cicloalquiltio C₃₋₆, amino, N-(alquilo C₁₋₄)-amino y N,N-di(alquilo C₁₋₄)amino; y

R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, R⁵ᶜ y R⁵ᵈ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que el compuesto no sea ácido 3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico.

En algunas realizaciones, R¹ es n-butilo.

En algunas realizaciones, R² es alquilo C₂₋₄. En una realización preferida, R² es metilo. En otra realización preferida, R² es etilo. En otra realización preferida, R² es n-propilo. En todavía otra realización preferida, R² es n-butilo.

En algunas realizaciones, R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄. En otra realización, R³ es hidrógeno. En una realización preferida, R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

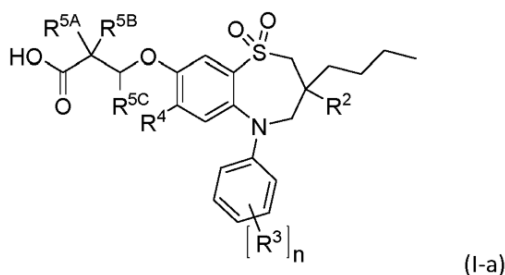
En una realización preferida, n es 1, es decir, el anillo fenilo se sustituye con solo un sustituyente R³. En otra realización preferida, R³ está en la posición para.

En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, N-(alquilo C₁₋₄)amino y N,N-di(alquilo C₁₋₄)amino. En una realización preferida, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, metilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, amino, metilamino y dimetilamino. En otra realización, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio y dimetilamino. En otra realización, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo, metiltio y dimetilamino.

En algunas realizaciones, R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, R⁵ᶜ y R⁵ᵈ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R⁵ᵃ y R⁵ᵇ cada uno se selecciona

independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, metilo y metoxi. En algunas realizaciones, R^{5A} y R^{5B} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino y metilo. En algunas realizaciones, R^{5C} y R^{5D} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo. En otra realización, R^{5C} es hidrógeno o metilo y R^{5D} es hidrógeno.

- 5 En una realización preferida, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I-a):



en la que

R^2 es alquilo C_{1-4} ;

- 10 R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

n es un entero 1 o 2;

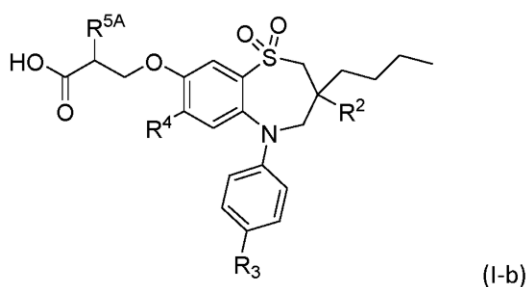
R^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , amino, N-(alquilo C_{1-4})amino y N,N-di(alquilo C_{1-4})amino;

- 15 R^{5A} y R^{5B} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino y alquilo C_{1-4} ;

R^{5C} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización preferida, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I-b):



- 20 en la que

R^2 es metilo, etilo, n-propilo o n-butilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, metoxi, y trifluorometoxi;

- 25 R^4 se selecciona del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio y dimetilamino; y

R^{5A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino y metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización preferida, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I-b) como se definió anteriormente, todavía en la que

- 30 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo y metoxi; y

R^4 se selecciona del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio y dimetilamino.

Los compuestos preferidos de la invención son compuestos de la fórmula (I-b), como se definió anteriormente, en la que R^2 a R^{5A} son como se indica en la Tabla 1 a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Tabla 1

R^2	R^3	R^4	R^{5A}
CH_3	H	SCH_3	H
CH_3	F	SCH_3	H
CH_3	OCH_3	SCH_3	H
CH_3	OH	SCH_3	H
CH_3	Cl	SCH_3	H
CH_3	H	SCH_3	OH
CH_3	F	SCH_3	OH
CH_3	OCH_3	SCH_3	OH
CH_3	OH	SCH_3	OH
CH_3	Cl	SCH_3	OH
CH_3	H	$N(CH_3)_2$	H
CH_3	F	$N(CH_3)_2$	H
CH_3	OCH_3	$N(CH_3)_2$	H
CH_3	OH	$N(CH_3)_2$	H
CH_3	Cl	$N(CH_3)_2$	H
CH_3	H	$N(CH_3)_2$	OH
CH_3	F	$N(CH_3)_2$	OH
CH_3	OCH_3	$N(CH_3)_2$	OH
CH_3	OH	$N(CH_3)_2$	OH
CH_3	Cl	$N(CH_3)_2$	OH
CH_2CH_3	H	SCH_3	H
CH_2CH_3	F	SCH_3	H
CH_2CH_3	OCH_3	SCH_3	H
CH_2CH_3	OH	SCH_3	H
CH_2CH_3	Cl	SCH_3	H
CH_2CH_3	H	SCH_3	OH
CH_2CH_3	F	SCH_3	OH
CH_2CH_3	OCH_3	SCH_3	OH
CH_2CH_3	OH	SCH_3	OH
CH_2CH_3	Cl	SCH_3	OH
CH_2CH_3	H	$N(CH_3)_2$	H
CH_2CH_3	F	$N(CH_3)_2$	H
CH_2CH_3	OCH_3	$N(CH_3)_2$	H
CH_2CH_3	OH	$N(CH_3)_2$	H
CH_2CH_3	Cl	$N(CH_3)_2$	H
CH_2CH_3	H	$N(CH_3)_2$	OH

R ²	R ³	R ⁴	R ^{5A}
CH ₂₃	F	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	N(CH ₃) ₂	OH
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	OH

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

ácido (S)-3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;

ácido (R)-3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;

5 ácido 3-((7-bromo-3,3-dibutil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;

ácido 3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;

ácido (S)-3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;

ácido (R)-3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;

ácido 3-((3,3-dibutil-7-cloro-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;

10 ácido 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;

ácido (S)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;

ácido (R)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;

- ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 5 ácido 3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 10 ácido (S)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (R)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 15 ácido (S)-3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 20 ácido 3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)serina;
- ácido 3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-metil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-metil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 25 ácido (R)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-metil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico;
- ácido (S)-3-(((R)-3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico;
- ácido (R)-3-(((R)-3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico;
- 30 ácido (S)-3-(((S)-3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico;
- ácido (R)-3-(((S)-3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 35 ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 40 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;

- ácido 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 5 ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 10 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico;
- 15 ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico;
- 20 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico;
- O-((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)-D-serina;
- O-((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)-D-serina;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 25 ácido (S)-3-(((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-(((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 30 ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 35 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 40 ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 45 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;

- ácido 3-((3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3,3-dibutil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 5 ácido 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoico;
- ácido (R)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoico;
- ácido (S)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoico;
- 10 ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 15 ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 20 ácido 3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 25 ácido 3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (S)-3-(((R)-3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 30 ácido (R)-3-(((R)-3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (R)-3-(((S)-3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 35 ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metilamino)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-3-etil-7-(metilamino)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico; y
- ácido (R)-3-((3-butil-3-etil-7-(metilamino)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, con la condición de que el compuesto no sea ácido 3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico o cualesquier enantiómeros del mismo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 45 Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, y el término "alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado

que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo C₁₋₄ incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término “haloalquilo C₁₋₄” se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado con halógeno. Ejemplos de haloalquilo C₁₋₄ incluyen clorometilo, fluoroetilo y trifluorometilo.

Como se utilizan en el presente documento, los términos “alcoxi C₁₋₄” y “alquiltio C₁₋₄” se refieren a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado adherido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno o azufre, respectivamente.

Como se utiliza en el presente documento, el término “cicloalquilo C₃₋₆” se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C₃₋₆ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “arilo” denota un anillo monocíclico aromático compuesto de 6 átomos de carbono o un sistema de anillos bicíclico aromático compuesto de 10 átomos de carbono. Ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo y azuleno.

El término “amino” se refiere a un grupo -NH₂. Como se utilizan en el presente documento, los términos “N-(alquilo C₁₋₄)amino” y “N,N-di(alquilo C₁₋₄)amino” se refieren a un grupo amino en el que uno o ambo(s) átomo(s) de hidrógeno, respectivamente, se reemplazan con un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Ejemplos de N-(alquilo C₁₋₄)amino incluyen metilamino, etilamino y tert-butilamino, y ejemplos de N,N-di(alquilo C₁₋₄)amino incluyen dimetilamino y dietilamino.

Como se utiliza en el presente documento, el término “N-(aril-alquilo C₁₋₄)amino” se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo aril-alquilo C₁₋₄. Ejemplos de N-(aril-alquilo C₁₋₄)amino incluyen bencilamino y feniletilamino.

Como se utiliza en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados para uso farmacéutico humano y que son generalmente seguros, no tóxicos y no son biológicamente ni de otro modo indeseables.

Como se utiliza en el presente documento, el término “aproximadamente” se refiere a un valor o parámetro en el presente documento 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”. Los rangos numéricos son inclusivos de los números que definen el rango. En términos generales, 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 por ciento del valor indicado, el que sea mayor.

Los compuestos de 1,5-benzotiazepina de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (inhibidores de ASBT), del transportador de ácidos biliares del hígado (inhibidores de LBAT), o de los transportadores apicales de ácidos biliares dependientes de sodio y del hígado (inhibidores duales de ASBT/LBAT). Por lo tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de afecciones, trastornos y enfermedades en las que es deseable la inhibición de la circulación de ácidos biliares, tales como enfermedades cardiovasculares, trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y de la utilización de la glucosa, enfermedades gastrointestinales y enfermedades del hígado.

Las enfermedades cardiovasculares y los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y la utilización de la glucosa incluyen, pero no se limitan a, hipercolesterolemia; trastornos del metabolismo de los ácidos grasos; diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2; complicaciones de la diabetes, que incluyen cataratas, enfermedades micro y macrovasculares, retinopatía, neuropatía, nefropatía y retraso en la cicatrización de heridas, isquemia de tejido, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva de arteria periférica, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular; enfermedades relacionadas con la diabetes tales 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 que incluye hipertrigliceridemia, síndrome metabólico (síndrome X), aterosclerosis e hipertensión; y para el aumentar los niveles de lipoproteínas de alta densidad.

Las enfermedades y trastornos gastrointestinales incluyen estreñimiento (que incluyen estreñimiento crónico, estreñimiento funcional, estreñimiento idiopático crónico (CIC), estreñimiento intermitente/espórado, estreñimiento secundario a diabetes mellitus, estreñimiento secundario a accidente cerebrovascular, estreñimiento secundario a enfermedad renal crónica, estreñimiento secundario a esclerosis múltiple, estreñimiento secundario a enfermedad de Parkinson, estreñimiento secundario a esclerosis sistémica, estreñimiento inducido por fármacos, síndrome del intestino irritable con estreñimiento (IBS-E), síndrome del intestino irritable mixto (IBS-M), estreñimiento funcional pediátrico y estreñimiento inducido por opioides); Enfermedad de Crohn; malabsorción primaria de ácidos biliares; síndrome del intestino irritable (IBS); enfermedad inflamatoria intestinal (IBD); inflamación ileal; y enfermedad por reflujo y complicaciones de la misma, tales como esófago de Barrett, esofagitis por reflujo biliar y gastritis por reflujo biliar.

Una enfermedad del hígado como se define en el presente documento es cualquier enfermedad en el hígado y en los órganos conectados con el mismo, tales como el páncreas, vena porta, parénquima del hígado, árbol biliar intrahepático, árbol biliar extrahepático y vesícula biliar. En algunos casos, una enfermedad del hígado es una enfermedad del hígado dependiente de los ácidos biliares. Las enfermedades y trastornos del hígado incluyen, pero no se limitan a, 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 posterior a trasplante de hígado; hepatitis neonatal; colestasis neonatal; formas hereditarias de colestasis; xantomatosis cerebrotendinosa; un defecto secundario de la síntesis de BA; síndrome de Zellweger; enfermedad del hígado asociada a 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), que incluye PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 y PFIC no especificada, PFIC posterior a la derivación biliar y PFIC posterior al trasplante de hígado; colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC), que incluye BRIC1, BRIC2 y BRIC no especificada, BRIC posterior a la derivación biliar y BRIC posterior al trasplante de hígado; hepatitis autoinmunitaria; cirrosis biliar primaria (PBC); fibrosis del hígado; 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 baja asociada a fosfolípidos; síndrome de linfedema colestasis 1 (LSC1); 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; malignidad de los conductos biliares; malignidad que causa obstrucción del árbol biliar; estenosis biliares; colangiopatía por SIDA; colangiopatía isquémica; prurito debido a colestasis o ictericia; pancreatitis; enfermedad del hígado autoinmunitaria crónica que conduce a 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 síntesis de ácidos biliares tipo 1 (BAS tipo 1); lesión del hígado inducida por fármacos (DILI); fibrosis hepática; fibrosis hepática congénita; cirrosis hepática; histiocitosis de células de Langerhans (LHC); ictiosis neonatal, colangitis esclerosante (NISCH); protoporfiria eritropoyética (EPP); ductopenia idiopática en la edad adulta (IAD); hepatitis neonatal idiopática (INH); escasez no sindrómica de conductos biliares interlobulillares (NS PILBD); cirrosis infantil de los indios norteamericanos (NAIC); sarcoidosis hepática; amilosis; enterocolitis necrotizante; toxicidades causadas por ácidos biliares séricos, que incluyen alteraciones del ritmo cardíaco (por ejemplo, fibrilación auricular) en el contexto de un perfil anormal de ácidos biliares séricos, miocardiopatía asociada con cirrosis del hígado ("colecardia") y atrofia del músculo esquelético asociada con enfermedad del hígado colestásica; hepatitis viral (que incluyen 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. Los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también son útiles en la potenciación la terapia con corticosteroides en la enfermedad del hígado.

Otras enfermedades que se pueden tratar o prevenir mediante los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen síndromes de hiperabsorción (que incluyen abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL), enfermedad de retención de quilomicrones (CRD) y sitosterolemia); hipervitaminosis y osteopetrosis; hipertensión; hiperfiltración glomerular; prurito de insuficiencia renal; Los compuestos también son útiles en la protección contra la lesión renal asociada a enfermedades del hígado o metabólicas.

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 taurocolato de Na⁺ (NTCP, también denominado transportador de ácidos biliares del hígado (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 denominado 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 colangiocitos grandes y las células epiteliales de la vesícula biliar. En el hígado, los ácidos biliares se extraen eficazmente de la sangre portal mediante el transportador de ácidos biliares del hígado (LBAT) y se vuelven a secretar a través de la membrana canalicular mediante la bomba de exportación de sales biliares (BSEP; símbolo genético ABCB11). La reabsorción de ácidos biliares en el íleon está a cargo del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT), donde comúnmente se lo conoce como transportador ileal de ácidos biliares (IBAT). Tanto LBAT como ASBT funcionan como cotransportadores electrogénicos de soluto de sodio que mueven dos o más iones de Na⁺ por molécula de soluto.

Los xenobióticos y endobióticos, que incluyen los ácidos biliares, son tomados por el hígado desde la sangre portal y secretados en la bilis mediante distintas proteínas de transporte con especificidades de sustrato individualizadas. Los ácidos biliares conjugados con glicina y taurina existen en forma aniónica y no pueden cruzar las membranas por difusión y, por lo tanto, dependen completamente de las proteínas de transporte de la membrana para entrar o salir del hepatocito (Kosters and Karpen, *Xenobiotica* 2008, vol. 38, p. 1043-1071). ASBT y LBAT prefieren las sales biliares conjugadas con glicina y taurina a sus contrapartes no conjugadas y demuestran una mayor afinidad por las sales biliares dihidroxi que por las sales biliares trihidroxi. Todavía no se han identificado sustratos distintos de los ácidos biliares para ASBT; sin embargo, también se descubrió que LBAT transporta una variedad de sulfatos esteroides, hormonas y xenobióticos.

LBAT no está tan completamente caracterizado como 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 del LBAT utilizando fármacos aprobados por la FDA, junto con el desarrollo de un modelo computacional iterativo. Los estudios de cribado identificaron 27 fármacos como nuevos inhibidores del LBAT, que incluyen irbesartán ($K_i = 11.9 \mu\text{M}$) y ezetimiba ($K_i = 25.0 \mu\text{M}$). La característica común del farmacóforo indicó que dos hidrófobos y un aceptor de enlaces de hidrógeno eran importantes para la inhibición de LBAT. De 72 fármacos cribados in vitro, un total de 31 inhibieron el LBAT, mientras que 51 fármacos (es decir, más de la mitad) inhibieron el ASBT. Por lo tanto, si bien hubo superposición de inhibidores, ASBT inesperadamente fue más permisivo para la inhibición de fármacos que LBAT, y esto puede estar relacionado con que los LBAT posean menos características farmacóforas (Dong et al., *Mol. Pharm.* 2013, vol. 10, p. 1008-1019).

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 hallazgos apoyan la hipótesis de que la inhibición de LBAT es un mecanismo de acción seguro, ya que los hepatocitos aún tienen la posibilidad de tomar la cantidad necesaria de ácidos biliares.

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 diferentes poblaciones, observándose la mayor incidencia en el sur de China (8 % y 12 % en Han y Dai en China respectivamente) y en Vietnam (11 %). Se creía que esta hipercolanemia "oculta" afectaba al 0.64 % de los Han del Sur, al 1.44 % de la población china de Dai y al 1.21 % de la población vietnamita. También se observó un aumento en los niveles en suero de BA conjugados y no conjugados en individuos homocigotos. Liu et al. sugieren que este hallazgo se debe probablemente a una reducción del transporte de BA desde la circulación portal hacia 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 and Dawson, *Hepatology* 2015, vol. 61, p. 24-27). Alternativamente, el hígado puede sintetizar niveles elevados de ácidos biliares para compensar la recirculación enterohepática reducida en los portadores homocigotos. Como LBAT también transporta ácidos biliares no conjugados, el aumento de ácidos biliares no conjugados en este estudio no fue sorprendente (Liu et al., *Scientific Reports* 2017, 7: 9214, p. 1-7).

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

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

Como ASBT se expresa predominantemente en el íleon (donde a menudo se lo denomina IBAT), no es necesario que los inhibidores de ASBT estén disponibles sistémicamente. Por otro lado, ASBT también se expresa en las células del túbulo proximal de los riñones. Por lo tanto, los inhibidores de ASBT disponibles sistémicamente también pueden inhibir la recaptación de ácidos biliares en los riñones. Se considera que esto conduciría a mayores niveles de ácidos biliares en la orina y a una mayor eliminación de ácidos biliares del cuerpo a través de la orina. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de ASBT disponibles sistémicamente que ejercen su efecto no solo en el íleon sino también en los riñones conduzcan a una mayor reducción de los niveles de ácidos biliares que los inhibidores de ASBT no disponibles sistémicamente que solo ejercen su efecto en el íleon.

Los compuestos que tienen una alta potencia inhibidora de ASBT son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades del hígado que causan colestasis, tales como colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), síndrome de Alagilles, atresia biliar y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

La atresia biliar es una enfermedad del hígado pediátrica rara que implica un bloqueo parcial o total (o incluso ausencia) de grandes conductos biliares. Este bloqueo o ausencia provoca colestasis que conduce a la acumulación de ácidos biliares que daña 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 estándar de atención actual es el procedimiento Kasai, que es una cirugía que elimina los conductos biliares bloqueados y conecta directamente una porción del intestino delgado con el hígado. Actualmente no existen terapias farmacológicas aprobadas para este trastorno.

Se proporcionan, pero no se reivindican en el presente documento, métodos para tratar la atresia biliar en un sujeto en necesidad del mismo, los métodos que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido al procedimiento de Kasai antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de someterse al procedimiento de Kasai. En algunas realizaciones, el tratamiento de la atresia biliar disminuye el nivel de ácidos biliares en suero 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 como se describe en Danese et al., PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares en suero 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.

PFIC es un trastorno genético raro que se estima que afecta a entre uno de cada 50,000 a 100,000 niños nacidos en todo el mundo y causa una enfermedad del hígado progresiva y potencialmente mortal.

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

Se han identificado tres defectos genéticos alternativos que se correlacionan con tres subtipos de PFIC separados conocidos como tipos 1, 2 y 3.

- PFIC, tipo 1, que a veces se denomina “enfermedad de Byler”, está causada por una secreción alterada de bilis debido 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 niveles elevados de ácidos biliares en el hígado. Los sujetos afectados por PFIC tipo 1 usualmente desarrollan colestasis en los primeros meses de vida y, en ausencia de tratamiento quirúrgico, progresan a cirrosis y enfermedad del hígado terminal antes del final de la primera década de vida.
- PFIC, tipo 2, que a veces se denomina “síndrome de Byler”, es causado por una secreción deficiente de sales biliares debido a mutaciones en el gen ABCB11, que codifica una proteína, conocida como bomba exportadora de sales biliares, que mueve los ácidos biliares fuera del hígado. Los sujetos con PFIC tipo 2 a menudo desarrollan insuficiencia del hígado durante 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 normalmente se presenta en los primeros años de la infancia con colestasis progresiva, es causada por mutaciones en el gen ABCB4, que codifica un transportador que mueve los fosfolípidos a través de las membranas celulares.

Además, se ha propuesto que las mutaciones del gen TJP2, el gen NR1H4 o el gen Myo5b son causas de PFIC. Además, algunos sujetos con PFIC no tienen una mutación en ninguno de los genes ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 o Myo5b. En estos casos, se desconoce la causa de la afección. Las mutaciones de ejemplo del gen ATP8B1 o la proteína resultante se enumeran en las Tablas 2 y 3, con una numeración basada en la proteína ATP8B1 humana de tipo silvestre (por ejemplo, SEQ ID NO: 1) o gen (por ejemplo, SEQ ID NO: 2). Las mutaciones de ejemplo del gen ABCB11 o la proteína resultante se enumeran en las Tablas 4 y 5, con una numeración basada en la proteína ABCB11 humana de tipo silvestre (por ejemplo, SEQ ID NO: 3) o gen (por ejemplo, SEQ ID NO: 4).

Como pueden apreciar aquellos expertos en la técnica, una posición de aminoácido en una secuencia de proteínas de referencia que corresponde a una posición de aminoácido específica en la SEQ ID NO: 1 o 3 se puede determinar al alinear la secuencia de proteínas de referencia con SEQ ID NO: 1 o 3 (por ejemplo, utilizando un programa de software, tal como ClustalW2). Los cambios en estos residuos (denominados en el presente documento “mutaciones”) pueden incluir sustituciones de aminoácidos simples o múltiples, inserciones dentro o que flanquean las secuencias, y eliminaciones dentro o flanqueando las secuencias. Como pueden apreciar aquellos expertos en la técnica, una posición de nucleótido en una secuencia de gen de referencia que corresponde a una posición de nucleótido específica en la SEQ ID NO: 2 o 4 se puede determinar alineando la secuencia de gen de referencia con la SEQ ID NO: 2 o 4 (por ejemplo, utilizando un programa de software, como ClustalW2). Los cambios en estos residuos (denominados en el presente documento “mutaciones”) pueden incluir sustituciones de nucleótidos simples o múltiples, inserciones dentro o flanqueando las secuencias, y eliminaciones dentro o flanqueando las secuencias. Véase también Kooistra, et al., “KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database,” Nucleic Acids Res. 2016, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371.

Secuencia de ADN canónica para ATP8B1 (SEQ ID NO: 2) - Uniprot ID O43520

MSTERDSETT FDEDSQPNDE VVPYSDDETE DELDDQGS AV EPEQNRVNRE AEENREPF RK
 ECTWQVKAND RKYHEQPHFM NTKFLCIKES KYANNAIKTY KYNAFTFIPM NLFEQFKRAA
 NLYFLALLIL QAVPQISTLA WYTTLVPLL VLGVT AIKDL VDDVARHKMD KEINNRTCEV
 IKDGRFKVAK WKEIQVGDVI RLKKNDFVPA DILLLSSEP NSLCYVETAE LDGETNLKFK
 MSLEITDQYL QREDTLATFD GFIECEEPNN RLDKFTGT LF WRNTSFPLDA DKILLRGCVI
 RNTDFCHGLV IFAGADTKIM KNSGKTRFKR TKIDYLMNYM VYTIFVVLIL LSAGLAIGHA
 YWEAQVGNSS WYLYDGEDDT PSYRGFLIFW GYIIVLNTMV PISLYVSVEV IRLGQSHFIN
 WDLQMYIAEK DTPAKARTTT LNEQLGQIHY IFSDKTGT LT QNIMTFKKCC INGQIYGDHR
 DASQHNHNKI EQVDFSWNTY ADGKLAFYDH YLIEQIQSGK EPEVRQFFFL LAVCHTMVD
 RTDGQLNYQA ASPDEGALVN AARNFGFAFL ARTQNTITIS ELGTERTYNV LAILDENSDR
 KRMSIIVRTP EGNIKLYCKG ADTVIYERLH RMNPTKQETQ DALDIFANET LRTLCLCYKE
 IEEKEFTAWN KKFMAASVAS TNRDEALDKV YEEIEKDLIL LGATAIEDKL QDGV PETISK
 LAKADIKI WV LTGDKKETAE NIGFACELLT EDTTICYGED INSL LHARME NQRNRGGVYA
 KFAPPVQESF FPPGGNRALI ITGSWLNEIL LEKKT KRNKI LKLKFPRT EE 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 GTAEYRRTGD S

Secuencia de ADN canónica para ATP8B1 (SEQ ID NO: 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
 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 ATP8B1 de ejemplo

Posición del aminoácido 3 (por ejemplo, T3K) ²⁷
Posición del aminoácido 23 (por ejemplo, P23L) ⁵
Posición del aminoácido 45 (por ejemplo, N45T) ^{5,8,9}
Posición del aminoácido 46 (por ejemplo, R46X) ^{A,25}
Posición del aminoácido 62 (por ejemplo, C62R) ²⁸
Posición del aminoácido 63 (por ejemplo, T63T) ⁴¹
Posición del aminoácido 70 (por ejemplo, D10N) ^{1,6}
Posición del aminoácido 71 (por ejemplo, R71H) ⁴³
Posición del aminoácido 78 (por ejemplo, H78Q) ¹⁹
Posición del aminoácido 82 (por ejemplo, T82T) ⁴¹
Posición del aminoácido 92 (por ejemplo, Y92Y) ⁴¹
Posición del aminoácido 93 (por ejemplo, A93A) ⁶
Posición del aminoácido 96 (por ejemplo, A96G) ²⁷
Posición del aminoácido 114 (por ejemplo, E114Q) ⁸
Posición del aminoácido 127 (por ejemplo, L127P ⁶ , L127V ³⁶)
Posición del aminoácido 177 (por ejemplo, T177T) ⁶
Posición del aminoácido 179 (por ejemplo, E119X) ²⁹
Δ Posiciones del aminoácido 185-282 ⁴⁴
Posición del aminoácido 197 (por ejemplo, G197Lfs*10) ²²
Posición del aminoácido 201 (por ejemplo, R201S ²⁷ , R201H ³⁵)
Posición del aminoácido 203 (por ejemplo, K203E ^{5,8} , K203R ⁹ , K203fs ²⁵)
Posición del aminoácido 205 (por ejemplo, N205fs ⁶ , N205Kfs*2 ³⁵)
Posición del aminoácido 209 (por ejemplo, P209T) ⁴
Posición del aminoácido 217 (por ejemplo, S217N) ⁴³
Posición del aminoácido 232 (por ejemplo, D232D) ³⁰
Posición del aminoácido 233 (por ejemplo, G233R) ³⁸
Posición del aminoácido 243 (por ejemplo, L243fs*28) ³³
Posición del aminoácido 265 (por ejemplo, C265R) ²⁵
Posición del aminoácido 271 (por ejemplo, R271X ¹³ , R271R ³⁰)
Posición del aminoácido 288 (por ejemplo, L288S) ⁶
Posición del aminoácido 294 (por ejemplo, L294S) ⁴³
Posición del aminoácido 296 (por ejemplo, R ² 96C) ¹¹
Posición del aminoácido 305 (por ejemplo, F305I) ²⁸
Posición del aminoácido 306 (por ejemplo, C306R) ²³
Posición del aminoácido 307 (por ejemplo, H301L) ³⁵

Posición del aminoácido 308 (por ejemplo, G308V ¹ , G308D ⁶ , G308S ³⁵)
Posición del aminoácido 314 (por ejemplo, G314S) ¹³
Posición del aminoácido 320 (por ejemplo, M320Vfs ⁺ 13) ¹¹
Posición del aminoácido 337 (por ejemplo, M337R) ¹⁸
Posición del aminoácido 338 (por ejemplo, N338K) ¹⁸
Posición del aminoácido 340 (por ejemplo, M340V) ¹⁸
Posición del aminoácido 344 (por ejemplo, I344F) ^{6,20}
Posición del aminoácido 349 (por ejemplo, I349T) ⁴¹
Posición del aminoácido 358 (por ejemplo, G358R) ²⁸
Posición del aminoácido 367 (por ejemplo, G367G) ⁴¹
Posición del aminoácido 368 (por ejemplo, N368D) ⁴¹
Posición del aminoácido 393 (por ejemplo, I393V) ²⁷
Posición del aminoácido 403 (por ejemplo, S403Y) ⁶
Posición del aminoácido 407 (por ejemplo, S401N) ⁴⁰
Posición del aminoácido 412 (por ejemplo, R412P) ⁶
Posición del aminoácido 415 (por ejemplo, Q415R) ²⁷
Posición del aminoácido 422 (por ejemplo, D422H) ³⁵
Posición del aminoácido 429 (por ejemplo, E429A) ⁶
Posición del aminoácido 446 (por ejemplo, G446R) ^{4,11}
Posición del aminoácido 453 (por ejemplo, S453Y) ⁶
Posición del aminoácido 454 (por ejemplo, D454G) ⁶
Posición del aminoácido 455 (por ejemplo, K455N) ⁴³
Posición del aminoácido 456 (por ejemplo, T456M ^{3,6} , T456K ³⁵)
Posición del aminoácido 457 (por ejemplo, G457G ⁶ , G457fs ⁺ 6 ³³)
Posición del aminoácido 469 (por ejemplo, C469G) ⁴¹
Posición del aminoácido 478 (por ejemplo, H478H) ⁴¹
Posición del aminoácido 500 (por ejemplo, Y500H) ⁶
Posición del aminoácido 525 (por ejemplo, R525X) ⁴
Δ Posición del aminoácido 529 ⁶
Posición del aminoácido 535 (por ejemplo, H535L ⁶ , H535N ⁴¹)
Posición del aminoácido 553 (por ejemplo, P553P) ⁴³
Posición del aminoácido 554 (por ejemplo, D554N ¹⁶ , D554A ³⁵)
Δ Posiciones del aminoácido 556-628 ⁴⁴
Δ Posiciones del aminoácido 559-563 ³⁵
Posición del aminoácido 570 (por ejemplo, L570L) ⁴¹

Posición del aminoácido 577 (por ejemplo, I577V) ¹⁹
Posición del aminoácido 581 (por ejemplo, E581K) ³⁵
Posiciones del aminoácido 554 y 581 (por ejemplo, D554A+E581K) ³⁵
Posición del aminoácido 585 (por ejemplo, E585X) ²¹
Posición del aminoácido 600 (por ejemplo, R600W ^{2,4} , R600Q ⁶)
Posición del aminoácido 602 (por ejemplo, R602X) ^{3,6}
Posición del aminoácido 628 (por ejemplo, R628W) ⁶
Posición del aminoácido 631 (por ejemplo, R631Q) ²⁸
Δ Posiciones del aminoácido 645-699 ⁴
Posición del aminoácido 661 (por ejemplo, I661T) ^{1,4,6}
Posición del aminoácido 665 (por ejemplo, E665X) ^{4,6}
Posición del aminoácido 672 (por ejemplo, K672fs ⁶ , K672Vfs*1 ^{3s})
Posición del aminoácido 674 (por ejemplo, M674T) ¹⁹
Posiciones del aminoácido 78 y 674 (por ejemplo, H78Q/M674T) ¹⁹
Posición del aminoácido 684 (por ejemplo, D684D) ⁴¹
Posición del aminoácido 688 (por ejemplo, D688G) ⁶
Posición del aminoácido 694 (por ejemplo, I694T ⁶ , I694N ¹⁷)
Posición del aminoácido 695 (por ejemplo, E695K) ²⁷
Posición del aminoácido 709 (por ejemplo, K709fs ⁶ , K709Qfs*41 ¹³)
Posición del aminoácido 717 (por ejemplo, T717N) ⁴
Posición del aminoácido 733 (por ejemplo, G733R) ⁶
Posición del aminoácido 757 (por ejemplo, Y757X) ⁴
Posición del aminoácido 749 (por ejemplo, L749P) ²¹
Posición del aminoácido 792 (por ejemplo, P792fs) ⁶
Δ Posición del aminoácido 795-797 ⁶
Posición del aminoácido 809 (por ejemplo, I809L) ²⁷
Posición del aminoácido 814 (por ejemplo, K814N) ²⁸
Posición del aminoácido 833 (por ejemplo, R833Q ²⁷ , R833W ⁴¹)
Posición del aminoácido 835 (por ejemplo, K835Rfs*36) ³⁵
Posición del aminoácido 845 (por ejemplo, K845fs) ²⁵
Posición del aminoácido 849 (por ejemplo, R849Q) ²⁴
Posición del aminoácido 853 (por ejemplo, F853S, F853fs) ⁶
Posición del aminoácido 867 (por ejemplo, R867C ¹ , R867fs ⁶ , R867H ²³)
Posición del aminoácido 885 (por ejemplo, K885T) ⁴¹
Posición del aminoácido 888 (por ejemplo, T888T) ⁴¹

Posición del aminoácido 892 (por ejemplo, G892R) ⁶
Posición del aminoácido 912 (por ejemplo, G912R) ³⁵
Posición del aminoácido 921 (por ejemplo, S921S) ⁴¹
Posición del aminoácido 924 (por ejemplo, Y924C) ²⁸
Posición del aminoácido 930 (por ejemplo, R930X ⁶ , R930Q ²⁸)
Posición del aminoácido 941 (por ejemplo, R941X) ³⁵
Posición del aminoácido 946 (por ejemplo, R946T) ⁴¹
Posición del aminoácido 952 (por ejemplo, R952Q ^{5,9,15} , R952X ⁶)
Posición del aminoácido 958 (por ejemplo, N958fs) ⁶
Posición del aminoácido 960 (por ejemplo, A960A) ⁴¹
Δ Posición del aminoácido 971 ⁴³
Posición del aminoácido 976 (por ejemplo, A976E ⁴¹ , A976A ⁴³)
Posición del aminoácido 981 (por ejemplo, E981K) ²⁰
Posición del aminoácido 994 (por ejemplo, S994R) ⁴
Posición del aminoácido 1011 (por ejemplo, L1011fs*18) ³³
Posición del aminoácido 1012 (por ejemplo, S1012I) ¹⁰
Posición del aminoácido 1014 (por ejemplo, R1014X) ^{6,11}
Posición del aminoácido 1015 (por ejemplo, F1015L) ²⁷
Posición del aminoácido 1023 (por ejemplo, Q1023fs) ⁶
Posición del aminoácido 1040 (por ejemplo, G1040R) ^{1,6}
Posición del aminoácido 1044 (por ejemplo, S0144L) ³⁴
Posición del aminoácido 1047 (por ejemplo, L1047fs) ⁶
Posición del aminoácido 1050 (por ejemplo, I1050K) ³¹
Posición del aminoácido 1052 (por ejemplo, L1052R) ²⁸
Posición del aminoácido 1095 (por ejemplo, W1095X) ¹¹
Posición del aminoácido 1098 (por ejemplo, V1098X) ³⁵
Posición del aminoácido 1131 (por ejemplo, Q1131X) ⁴⁴
Posición del aminoácido 1142 (por ejemplo, A1142Tfs*35) ⁴³
Posición del aminoácido 1144 (por ejemplo, Y1144Y) ⁴³
Posición del aminoácido 1150 (por ejemplo, I1150T) ⁴¹
Posición del aminoácido 1152 (por ejemplo, A1152T) ³⁰
Posición del aminoácido 1159 (por ejemplo, P1159P) ^{25,43}
Posición del aminoácido 1164 (por ejemplo, R1164X) ⁶
Posición del aminoácido 1193 (por ejemplo, R1193fs*39) ³³
Posición del aminoácido 1197 (por ejemplo, V1197L) ⁴¹

Posición del aminoácido 1208 (por ejemplo, A1208fs) ⁶
Posición del aminoácido 1209 (por ejemplo, Y1209Lfs ⁺ 28) ⁴
Posición del aminoácido 1211 (por ejemplo, F1211L) ²⁷
Posición del aminoácido 1219 (por ejemplo, D1219H ⁵ , D1219G ²⁷)
Posición del aminoácido 1223 (por ejemplo, S1223S) ⁴¹
Posición del aminoácido 1233 (por ejemplo, P1233P) ⁴¹
Posición del aminoácido 1241 (por ejemplo, G1241fs) ⁶
Posición del aminoácido 1248 (por ejemplo, T1248T) ⁴³
Mutación del sitio de empalme IVS3+1_+3delGTG ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ^{17,25}
Mutación del sitio de empalme IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
IVS12+1G>A ²⁵
Mutación del sitio de empalme IVS17-1G>A ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS18+2T>C ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS20-4CT>AA
Mutación del sitio de empalme IVS21+5G>A ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS23-3C>A ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS26+2T>A ⁶
g.24774-42062del ⁴
c.-4C>G ⁴¹
c.14 ^{5C} >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 (por ejemplo, P209T) y c.625+5 G>T ⁴

ES 2 955 799 T3

c.628-30G>A ⁴¹
c.628-31C>T ⁴¹
c.698+1G>T ⁴⁶
c.698+20C>T ⁴¹
c.182-1G>A ⁴⁶
c.782-34G>A ⁴¹
Δ795-7971 ^a
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
1226de1A ¹⁶
c.1429+1G>A ^{4S}
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 ²⁰
c.1631-10T>A ⁴¹
c.1631-31T>C ⁴¹
1660 G>A ¹⁴
1798 C>T ¹⁴
1799 G>A ¹⁴
c.1819-39_41delAA ⁹
c.1819+1G>A ³¹
c.1820-27G>A ⁴¹
c.1918+8C>T ²⁰
c.1933-1G>AK ⁴⁶
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_50d u pATAAAA 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 ⁴¹
c.2931+9A>G ⁴¹
c.2931+59T>A ⁴¹
c.2932-3C>A ⁴⁶
c.2932+59T>A ⁹
c.2937A>C ²⁷
c.3015-9C>A ³¹
c.3033-3034del ¹⁹
3122delTCCTA/
insACATCGATGTTGATGTTAGG ⁴⁵
3318 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 ^{9,15}
c.3532-15C>T ⁹
Δ Phe ex 15 ⁴
Ex1_Ex13del ⁶
Ex2_Ex6del ³³
Ex12_Ex14del ²⁷
Exón Omitido 24 ⁴⁵
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.*11C>T ⁴¹
c.*1101 + 366G > A ⁷

g.92918del565 ³¹
Exon anterior 16 (por ejemplo, que da como resultado una supresión de 4 bp) ⁴²
Cambio de marco desde el extremo 5' del exón 16 ⁴²
Supresión 5' de 1.4 kb ⁴⁶

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

Posición del aminoácido 23 (por ejemplo, P23L) ⁵
Posición del aminoácido 78 (por ejemplo, H78Q) ¹⁹
Posición del aminoácido 93 (por ejemplo, A93A) ⁶
Posición del aminoácido 96 (por ejemplo, A96G) ²⁷
Posición del aminoácido 127 (por ejemplo, L127P) ⁶
Posición del aminoácido 197 (por ejemplo, G197Lfs*10) ²²
Posición del aminoácido 205 (por ejemplo, N205fs) ⁶
Posición del aminoácido 209 (por ejemplo, P209T) ⁴
Posición del aminoácido 233 (por ejemplo, G233R) ³⁸
Posición del aminoácido 243 (por ejemplo, L243fs*28) ³³
Posición del aminoácido 288 (por ejemplo, L288S) ⁶
Posición del aminoácido 296 (por ejemplo, R ² 96C) ¹¹
Posición del aminoácido 308 (por ejemplo, G308V ^{1,6})
Posición del aminoácido 320 (por ejemplo, M320Vfs*13) ¹¹
Posición del aminoácido 403 (por ejemplo, S403Y) ⁶
Posición del aminoácido 407 (por ejemplo, S407N) ⁴⁰
Posición del aminoácido 412 (por ejemplo, R ⁴ 12P) ⁶
Posición del aminoácido 415 (por ejemplo, Q415R) ²⁷
Posición del aminoácido 429 (por ejemplo, E429A) ⁶
Posición del aminoácido 446 (por ejemplo, G446R) ⁴
Posición del aminoácido 456 (por ejemplo, T456M) ^{3,6}
Posición del aminoácido 457 (por ejemplo, G457G ⁶ , G457fs*6 ³³)
Posición del aminoácido 500 (por ejemplo, Y500H) ⁶
Posición del aminoácido 525 (por ejemplo, R525X) ⁴
Δ Posición del aminoácido 529 ⁶
Posición del aminoácido 535 (por ejemplo, H535L) ⁶
Posición del aminoácido 554 (por ejemplo, D554N) ^{1,6}
Posición del aminoácido 577 (por ejemplo, I577V) ¹⁹
Posición del aminoácido 585 (por ejemplo, E585X) ²¹

Posición del aminoácido 600 (por ejemplo, R600W) ⁴
Posición del aminoácido 602 (por ejemplo, R602X) ^{3,6}
Posición del aminoácido 661 (por ejemplo, I661T) ^{4,6}
Posición del aminoácido 665 (por ejemplo, E665X) ^{4,6}
Δ Posiciones del aminoácido 645-699 ⁴
Posición del aminoácido 672 (por ejemplo, K672fs) ⁶
Posición del aminoácido 674 (por ejemplo, M674T) ¹⁹
Posiciones del aminoácido 78 y 674 (por ejemplo, H78Q/M674T) ¹⁹
Posición del aminoácido 688 (por ejemplo, D688G) ⁶
Posición del aminoácido 694 (por ejemplo, I694N) ¹⁷
Posición del aminoácido 695 (por ejemplo, E695K) ²⁷
Posición del aminoácido 709 (por ejemplo, K709fs) ⁶
Posición del aminoácido 717 (por ejemplo, T717N) ⁴
Posición del aminoácido 733 (por ejemplo, G733R) ⁶
Posición del aminoácido 749 (por ejemplo, L749P) ²¹
Posición del aminoácido 757 (por ejemplo, Y757X) ⁴
Posición del aminoácido 792 (por ejemplo, P792fs) ⁶
Posición del aminoácido 809 (por ejemplo, I809L) ²⁷
Posición del aminoácido 853 (por ejemplo, F853S, F853fs) ⁶
Posición del aminoácido 867 (por ejemplo, R867fs) ⁶
Posición del aminoácido 892 (por ejemplo, G892R) ⁶
Posición del aminoácido 930 (por ejemplo, R930X ⁶ , R952Q ¹⁵)
Posición del aminoácido 952 (por ejemplo, R952X) ⁶
Posición del aminoácido 958 (por ejemplo, N958fs) ⁶
Posición del aminoácido 981 (por ejemplo, E981K) ²⁰
Posición del aminoácido 994 (por ejemplo, S994R) ⁴
Posición del aminoácido 1014 (por ejemplo, R1014X) ^{6,11}
Posición del aminoácido 1015 (por ejemplo, F1015L) ²⁷
Posición del aminoácido 1023 (por ejemplo, Q1023fs) ⁶
Posición del aminoácido 1040 (por ejemplo, G1040R) ^{1,6}
Posición del aminoácido 1047 (por ejemplo, L1047fs) ⁶
Posición del aminoácido 1095 (por ejemplo, W1095X) ¹¹
Posición del aminoácido 1208 (por ejemplo, A1208fs) ⁶
Posición del aminoácido 1209 (por ejemplo, Y1209Lfs*28) ⁴
Posición del aminoácido 1211 (por ejemplo, F1211L) ²⁷

Posición del aminoácido 1219 (por ejemplo, D1219H ⁵ , D1219G ²⁷)
Mutación del sitio de empalme IVS3+1_+3delGTG ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ¹⁷
Mutación del sitio de empalme IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
Mutación del sitio de empalme IVS11-1G>A ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS18+2T>C ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS21+5G>A ⁶
g.24774-42062del ⁴
c.145C>T ¹²
c.239G>A ³⁹
c.625+5 G>T ⁴
Posición del aminoácido 209 (por ejemplo, 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 ¹⁹
3318 G>A ¹⁴
c.3158+8G>T ¹⁵
Δ Phe ex 15 ⁴
Ex1_Ex13del ⁶
Ex2_Ex6del ³³
Ex12_Ex14del ²⁷
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.* 1101 + 366G > A ⁷
Exón anterior GC 16 (por ejemplo, que da como resultado una supresión de 4 bp) ⁴²
Cambio de marco desde el extremo 5' del exón 16 ⁴² A
^A Una mutación a 'X' denota un codón de parada temprano

Referencias para las Tablas 2 y 3

¹ Folmer et al., Hepatology. 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.
- 5 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.
- 10 ¹² Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180. Abstract Number: OP284.
- ¹³ Togawa et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018, vol. 67, Supp. Supplement 1, pp. S363. Abstract Number: 615.
- ¹⁴ Miloh et al., Gastroenterology 2006, vol. 130, No. 4, Suppl. 2, pp. A759-A760. Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/107th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Los Angeles, CA, USA. May 19.
- 15 ¹⁵ Dröge et al., Zeitschrift für Gastroenterologie 2015, vol. 53, No. 12. Abstract Number: A3-27. Meeting Info: 32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber. Dusseldorf, Germany. 22 Jan 2016-23 Jan 2016
- ¹⁶ Mizuochi et al., Clin Chim Acta. 2012, vol. 413(15-16), p. 1301-1304.
- 20 ¹⁷ Liu et al., Hepatology International 2009, vol. 3, No. 1, p. 184-185. Abstract Number: PE405. Meeting Info: 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Hong Kong, China. 13 Feb 2009-16 Feb 2009
- ¹⁸ McKay et al., Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- 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.
- 25 ²¹ Kang et al., J Pathol Transl Med. 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]
- 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.
- 30 ²⁶ Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- ²⁷ Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- ²⁸ Stolz et al., Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- 35 ²⁹ Ivashkin et al., Hepatology International 2016, vol. 10, No. 1, Supp. SUPPL. 1, pp. S461. Abstract Number: LBO-38. Meeting Info: 25th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2016. Tokyo, Japan. 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.
- 40 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, No. 23. Meeting Info.: 57th Annual Meeting of the American-Society-of-Hematology. Orlando, FL, USA. December 05 -08, 2015. Amer Soc Hematol.
- ³⁸ Ferreira et al., Pediatric Transplantation 2013, vol. 17, Suppl. SUPPL. 1, pp. 99. Abstract Number: 239. Meeting Info: IPTA 7th Congress on Pediatric Transplantation. Warsaw, Poland. 13 Jul 2013-16 Jul 2013.
- ³⁹ Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.
- ⁴⁰ Jericho 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.

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

Secuencia de Proteínas Canónica de ABCB11 (SEQ ID NO: 3) - Uniprot ID O95342

```

MSDSVILRSI KKFGEENDGF ESDKSYNNNDK KSRLQDEKKG DGVRVGFFQL FRFSSSTDIW
LMFVGSLCAF LHGIAQPGVL LIFGTMTDVF IDYDVELQEL QIPGKACVNN TIVWTNSSLN
QNMTNGTRCG LLNIESEMIK FASYAGIAV AVLITGYIQI CFWVIAAARQ IQKMRKFYFR
RIMRMEIGWF DCNSVGELNT RFSDDINKIN DAIADQMALF IQRMTSTICG FLLGFFRGWK
LTLVIISVSP LIGIGAATIG LSVSKFTDYE LKAYAKAGVV ADEVISSMRT VAAFGEKRE
VERYEKNLVF AQRWGIRKGI VMGFFTGFVW CLIFLCYALA FWYGSTLVLD EGEYTPGTLV
QIFLSVIVGA LNLGNASPCLEAFATGAAA TSIFETIDRK PIIDCMSEDG YKLDRIKGEI
EFHNVTFHYP SRPEVKILND LNMVIKPGEM TALVGPSGAG KSTALQLIQR FYDPCCEGVT
VDGHDIRSLN IQWLRDQIGI VEQEPVLFST TIAENIRYGR EDATMEDIVQ AAKEANAYNF
IMDLPQQFDT LVGEGGGQMS GGQKQ RVAIA RALIRNPKIL LLDMATSALD NESEAMVQEV
LSKIQHGHTI ISVAHRLSTV RAADTIIGFE HGTAVERGTH EELLERKGVY FTLVTLQSQG
NQALNEEDIK DATEDDMLAR TFSRGSYQDS LRASIRQSK SQLSYLVHEP PLAVVDHKST
YEEDRKDKDI PVQEEVEPAP VRRILKFSAP EWPYMLVGSV GAAVNGTVTP LYAFLFSQIL
GTFSIPDKEE QRSQINGVCL LFMVAMGCVSL FTQFLQGYAF AKSGELLTKR LRKEGFRAML
GQDIAWFDDL RNSPGALTTR LATDASQVQG AAGSQIGMIV NSFTNVTVM IIAFSFSWKL
SLVILCFFPF LALSGATQTR MLTGFA SRDK QALEMVGQIT NEALSNIRTV AGIGKERRFI
EALETELEKP FKTAIQKANI YGFCFAFAQC IMFIANSASY RYGGYLISNE GLHFSYVFRV
ISAVVLSATA LGRAFSYTPS YAKAKISAAR FFQLLD RQPP ISVYNTAGEK WDNFQ GKIDF
VDCKFTYPSR PDSQVLNGLS VSISPGQTLA FVGSSGCGKS TSIQLLERFY DPDQ GKVMID
GHDSKKVNQV FLRSNIGIVS QEPVLFACSI MDNIKYGDNT KEIPMERVIA AAKQAQLHDF
VMSLPEKYET NVGSQGSQLS RGEKQRI AIA RAIVRDPKIL LLDEATSALD TESEKTVQVA
LDKAREGR TC IVIAHRLSTI QNADIIAVMA QGVVIEKGTH EELMAQKGAY YKLVT TGSP I S

```

Secuencia de ADN Canónica de ABCB11 (SEQ ID NO: 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

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 ABCB11 de ejemplo

Posición del aminoácido 1 (por ejemplo, M1V) ⁹
Posición del aminoácido 4 (por ejemplo, S4X) ^{A,64}
Posición del aminoácido 8 (por ejemplo, R8X) ⁸⁸
Posición del aminoácido 19 (por ejemplo, G19R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 24 (por ejemplo, K24X) ³⁵
Posición del aminoácido 25 (por ejemplo, S25X) ^{5,14}
Posición del aminoácido 26 (por ejemplo, Y26Ifs+7) ³⁸
Posición del aminoácido 36 (por ejemplo, D36D) ²⁷
Posición del aminoácido 38 (por ejemplo, K38Rfs+24) ⁷³
Posición del aminoácido 43 (por ejemplo, V43I) ⁵⁷
Posición del aminoácido 49 (por ejemplo, Q49X) ⁷³
Posición del aminoácido 50 (por ejemplo, L50S, L50W) ⁵⁷
Posición del aminoácido 52 (por ejemplo, R52W ²⁶ , R52R ²⁸)

Posición del aminoácido 56 (por ejemplo, S56L) ⁵⁸
Posición del aminoácido 58 (por ejemplo, D58N) ⁶²
Posición del aminoácido 62 (por ejemplo, M62K) ⁹
Posición del aminoácido 66 (por ejemplo, S66N) ¹⁷
Posición del aminoácido 68 (por ejemplo, C68Y) ⁴¹
Posición del aminoácido 50 (por ejemplo, L50S) ^{5,7}
Posición del aminoácido 71 (por ejemplo, L71H) ⁷³
Posición del aminoácido 74 (por ejemplo, I14R) ⁷¹
Posición del aminoácido 77 (por ejemplo, P77A) ⁷³
Posición del aminoácido 87 (por ejemplo, T87R) ⁶⁷
Posición del aminoácido 90 (por ejemplo, F90F) ^{7,27}
Posición del aminoácido 93 (por ejemplo, Y93S ¹³ , Y93X ⁸⁸)
Posición del aminoácido 96 (por ejemplo, E96X) ⁸⁸
Posición del aminoácido 97 (por ejemplo, L97X) ³⁹
Posición del aminoácido 101 (por ejemplo, Q101Dfs*8) ⁹
Posición del aminoácido 107 (por ejemplo, C107R) ³⁶
Posición del aminoácido 112 (por ejemplo, I112T) ⁹
Posición del aminoácido 114 (por ejemplo, W114R) ^{2,9}
Posición del aminoácido 123 (por ejemplo M123T) ⁶⁷
Posición del aminoácido 127 (por ejemplo, T127Hfs*6) ⁵
Posición del aminoácido 129 (por ejemplo, C129Y) ²⁵
Posición del aminoácido 130 (por ejemplo, G130G) ⁷⁷
Posición del aminoácido 134 (por ejemplo, I134I) ²⁸
Posición del aminoácido 135 (por ejemplo, E135K ^{7,13} , E135L ¹⁷)
Posición del aminoácido 131 (por ejemplo, E137K) ⁷
Posición del aminoácido 157 (por ejemplo, Y157C) ⁵
Posición del aminoácido 161 (por ejemplo, C161X) ³⁹
Posición del aminoácido 164 (por ejemplo, V164Gfs*7 ³⁰ , V164I ⁸⁵)
Posición del aminoácido 167 (por ejemplo, A167S ⁴ , A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
Posición del aminoácido 181 (por ejemplo, R181I) ³⁵
Posición del aminoácido 182 (por ejemplo, I182K) ⁹
Posición del aminoácido 183 (por ejemplo, M183V ⁸ , M183T ⁹)
Posición del aminoácido 185 (por ejemplo, M185I) ⁷³
Posición del aminoácido 186 (por ejemplo, E186G) ^{2,7,22}
Posición del aminoácido 188 (por ejemplo, G188W) ⁷³

Posición del aminoácido 194 (por ejemplo, S194P) ⁷
Posición del aminoácido 198 (por ejemplo, L198P) ⁷
Posición del aminoácido 199 (por ejemplo, N199Ifs*15X) ⁸⁸
Posición del aminoácido 206 (por ejemplo, I206V) ²⁸
Posición del aminoácido 212 (por ejemplo, A212T) ⁷³
Posición del aminoácido 217 (por ejemplo, M217R) ⁸⁸
Posición del aminoácido 225 (por ejemplo, T225P) ⁵⁷
Posición del aminoácido 226 (por ejemplo, S226L) ⁹
Posición del aminoácido 232 (por ejemplo, L232Cfs*9) ⁹
Posición del aminoácido 233 (por ejemplo, L233S) ⁸⁶
Posición del aminoácido 238 (por ejemplo, G238V) ^{2,7}
Posición del aminoácido 242 (por ejemplo, T242I) ^{5,7}
Posición del aminoácido 245 (por ejemplo, I245Tfs*26) ⁵⁷
Posición del aminoácido 256 (por ejemplo, A256G) ⁹
Posición del aminoácido 260 (por ejemplo, G260D) ⁷
Posición del aminoácido 269 (por ejemplo, Y269Y) ²⁷
Posición del aminoácido 277 (por ejemplo, A277E) ⁷⁷
Posición del aminoácido 283 (por ejemplo, E283D) ⁷³
Posiciones del aminoácido 212 y 283 (por ejemplo, A212T+E283D) ⁷³
Posición del aminoácido 284 (por ejemplo, V284L ^{7,39} , V284A ⁷ , V284D ²³)
Posición del aminoácido 297 (por ejemplo, E297G ^{1,2,5,7} , E297K ⁷)
Posición del aminoácido 299 (por ejemplo, R299K) ²⁸
Posición del aminoácido 303 (por ejemplo, R303K ⁸ , R303M ⁶³ R303fsX321 ⁸³)
Posición del aminoácido 304 (por ejemplo, Y304X) ²⁶
Posición del aminoácido 312 (por ejemplo, Q312H) ⁷
Posición del aminoácido 313 (por ejemplo, R313S) ^{5,7}
Posición del aminoácido 314 (por ejemplo, W314X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 318 (por ejemplo, K318Rfs*26) ²⁹
Posición del aminoácido 319 (por ejemplo, G319G) ⁷
Posición del aminoácido 327 (por ejemplo, G327E) ^{5,7}
Posición del aminoácido 330 (por ejemplo, W330X) ²⁴
Posición del aminoácido 336 (por ejemplo, C336S) ^{2,7}
Posición del aminoácido 337 (por ejemplo, Y337H) ^{21,27}
Posición del aminoácido 342 (por ejemplo, W342G) ⁵⁰
Posición del aminoácido 354 (por ejemplo, R354X) ⁹

Posición del aminoácido 361 (por ejemplo, Q361X ⁵⁷ , Q361R ⁷⁴)
Posición del aminoácido 366 (por ejemplo, V366V ²⁸ , V366D ⁵⁷)
Posición del aminoácido 368 (por ejemplo, V368Rfs*27) ⁵
Posición del aminoácido 374 (por ejemplo, G374S) ³
Posición del aminoácido 380 (por ejemplo, L380Wfs*18) ⁵
Posición del aminoácido 382 (por ejemplo, A382G) ⁸⁸
Δ Posiciones del aminoácido 382-388 ⁵
Δ Posiciones del aminoácido 383-389 ⁵⁷
Posición del aminoácido 387 (por ejemplo, R ³⁸⁷ H) ⁹
Posición del aminoácido 390 (por ejemplo, A390P) ^{5,7})
Posición del aminoácido 395 (por ejemplo, E395E) ²⁸
Posición del aminoácido 404 (por ejemplo, D404G) ⁹
Posición del aminoácido 410 (por ejemplo, G410D) ^{5,7}
Posición del aminoácido 413 (por ejemplo, L413W) ^{5,7}
Posición del aminoácido 415 (por ejemplo, R415X) ⁴²
Posición del aminoácido 416 (por ejemplo, I416I) ²⁷
Posición del aminoácido 420 (por ejemplo, I420T) ⁹
Posición del aminoácido 423 (por ejemplo, H423R) ¹³
Posición del aminoácido 432 (por ejemplo, R432T) ^{1,2,7}
Posición del aminoácido 436 (por ejemplo, K436N) ⁴⁰
Posición del aminoácido 440 (por ejemplo, D440E) ⁸⁸
Posición del aminoácido 444 (por ejemplo, V444A) ²
Posición del aminoácido 454 (por ejemplo, V454X) ⁴⁹
Posición del aminoácido 455 (por ejemplo, G455E) ⁹
Posición del aminoácido 457 (por ejemplo, S457Vfs*23) ⁸⁸
Posición del aminoácido 461 (por ejemplo, K461E) ^{2,7}
Posición del aminoácido 462 (por ejemplo, S462R) ⁸⁸
Posición del aminoácido 463 (por ejemplo, T463I) ^{5,7}
Posición del aminoácido 466 (por ejemplo, Q466K) ^{5,7}
Posición del aminoácido 470 (por ejemplo, R470Q ^{5,7} , R470X ⁹)
Posición del aminoácido 471 (por ejemplo, Y472X) ⁵
Posición del aminoácido 472 (por ejemplo, Y472C ^{5,27} , Y472X ¹⁴)
Posición del aminoácido 473 (por ejemplo, D473Q ³⁵ , D413V ⁸⁸)
Posición del aminoácido 475 (por ejemplo, C475X) ²⁹
Posición del aminoácido 481 (por ejemplo, V481E) ^{5,7}

Posición del aminoácido 482 (por ejemplo, D482G) ^{2,5,7}
Posición del aminoácido 484 (por ejemplo, H484Rfs ⁵) ⁹
Posición del aminoácido 487 (por ejemplo, R487H ² , R487P ⁵)
Posición del aminoácido 490 (por ejemplo, N490D) ^{5,7}
Posición del aminoácido 493 (por ejemplo, W493X) ⁸
Posición del aminoácido 496 (por ejemplo, D496V) ⁸⁸
Posición del aminoácido 498 (por ejemplo, I498T) ^{2,7}
Posición del aminoácido 499 (por ejemplo, G499E) ⁷³
Posición del aminoácido 501 (por ejemplo, V501G) ⁶⁸
Posición del aminoácido 504 (por ejemplo, E504K) ⁷⁹
Posición del aminoácido 510 (por ejemplo, T510T) ⁷
Posición del aminoácido 512 (por ejemplo, I512T) ^{5,7}
Posición del aminoácido 515 (por ejemplo, N515T ^{5,7} , N515D ⁶⁴)
Posición del aminoácido 516 (por ejemplo, I516M) ¹⁷
Posición del aminoácido 517 (por ejemplo, R517H) ^{5,7}
Posición del aminoácido 520 (por ejemplo, R520X) ⁵
Posición del aminoácido 523 (por ejemplo, A523G) ¹³
Posición del aminoácido 528 (por ejemplo, I528Sfs ²¹⁵ , I528X ⁹ , I528T ⁷³)
Posición del aminoácido 535 (por ejemplo, A535A ⁷ , A535X ⁸⁹)
Posición del aminoácido 540 (por ejemplo, F540L) ⁴⁶
Posición del aminoácido 541 (por ejemplo, I541L ^{5,7} , I541T ^{5,17})
Posición del aminoácido 546 (por ejemplo, Q546K ³⁹ , Q546H ⁷³)
Posición del aminoácido 548 (por ejemplo, F548Y) ^{5,7}
Posición del aminoácido 549 (por ejemplo, D549V) ⁹
Posición del aminoácido 554 (por ejemplo, E554K) ²¹
Posición del aminoácido 556 (por ejemplo, G556R) ⁶⁷
Posición del aminoácido 558 (por ejemplo, Q558H) ²³
Posición del aminoácido 559 (por ejemplo, M559T) ⁵⁷
Posición del aminoácido 562 (por ejemplo, G562D ^{5,7} , G562S ⁷³)
Posición del aminoácido 570 (por ejemplo, A570T ^{2,5,7} , A570V ²⁶)
Posición del aminoácido 575 (por ejemplo, R515X ^{2,5} , R575Q ²¹)
Posición del aminoácido 580 (por ejemplo, L580P) ⁵⁷
Posición del aminoácido 586 (por ejemplo, T586I) ⁷
Posición del aminoácido 587 (por ejemplo, S587X) ⁷³
Posición del aminoácido 588 (por ejemplo, A588V ^{5,7} , A588P ⁷³)

Posición del aminoácido 591 (por ejemplo, N591S) ^{2,7}
Posición del aminoácido 593 (por ejemplo, S593R) ^{2,7}
Posición del aminoácido 597 (por ejemplo, V597V ⁹ , V597L ¹³)
Posición del aminoácido 603 (por ejemplo, K603K) ⁵⁵
Posición del aminoácido 609 (por ejemplo, H609Hfs*46) ²⁶
Posición del aminoácido 610 (por ejemplo, I610Gfs*45 ⁹ , I610T ⁵⁷) ⁹
Posición del aminoácido 615 (por ejemplo, H615R) ²⁶
Posición del aminoácido 616 (por ejemplo, R616G ²⁸ , R616H ⁷³)
Posición del aminoácido 619 (por ejemplo, T619A) ²⁸
Posición del aminoácido 623 (por ejemplo, A623A) ²⁸
Posición del aminoácido 625 (por ejemplo, T625Nfs*5) ²⁶
Posición del aminoácido 627 (por ejemplo, I627T) ⁷
Posición del aminoácido 628 (por ejemplo, G628Wfs*3) ⁷⁰
Posición del aminoácido 636 (por ejemplo, E636G) ²
Posición del aminoácido 648 (por ejemplo, G648Vfs*6 ⁵ , G648V ⁵⁰)
Posición del aminoácido 655 (por ejemplo, T655I) ⁷
Posición del aminoácido 669 (por ejemplo, I669V) ²⁶
Posición del aminoácido 676 (por ejemplo, D676Y) ¹¹
Posición del aminoácido 677 (por ejemplo, M677V) ^{7,13}
Posición del aminoácido 679 (por ejemplo, A679V) ⁵⁸
Posición del aminoácido 685 (por ejemplo, G685W) ⁶⁰
Posición del aminoácido 696 (por ejemplo, R696W ²⁷ , R696Q ⁵⁸)
Posición del aminoácido 698 (por ejemplo, R698H ^{7,9} , R698K ⁶¹ , R698C ⁸⁸)
Posición del aminoácido 699 (por ejemplo, S699P) ⁹
Posición del aminoácido 701 (por ejemplo, S701P) ⁵⁸
Posición del aminoácido 702 (por ejemplo, Q702X) ⁸⁹
Posición del aminoácido 709 (por ejemplo, E709K) ⁷
Posición del aminoácido 710 (por ejemplo, P710P) ⁷
Posición del aminoácido 712 (por ejemplo, L712L) ²⁸
Posición del aminoácido 721 (por ejemplo, Y721C) ⁸⁸
Posición del aminoácido 729 (por ejemplo, D724N) ³⁹
Posición del aminoácido 731 (por ejemplo, P731S) ²³
Posición del aminoácido 740 (por ejemplo, P740Qfs*6) ⁷³
Posición del aminoácido 758 (por ejemplo, G758R) ⁵
Posición del aminoácido 766 (por ejemplo, G766R) ^{5,24}

Posición del aminoácido 772 (por ejemplo, Y772X) ⁵
Posición del aminoácido 804 (por ejemplo, A804A) ⁷
Posición del aminoácido 806 (por ejemplo, G806D ⁴⁴ , G806G ⁵⁵)
Posición del aminoácido 809 (por ejemplo, S809F) ⁸¹
Posición del aminoácido 817 (por ejemplo, G817G) ⁸⁸
Posición del aminoácido 818 (por ejemplo, Y818F) ⁷
Posición del aminoácido 824 (por ejemplo, G824E) ⁴²
Posición del aminoácido 825 (por ejemplo, G825G) ⁷³
Posición del aminoácido 830 (por ejemplo, R830Gfs*28) ⁷³
Posición del aminoácido 832 (por ejemplo, R832C ^{7,26} , R832H ⁴¹)
Posición del aminoácido 842 (por ejemplo, D842G) ²
Posición del aminoácido 848 (por ejemplo, D848N) ⁷³
Posición del aminoácido 855 (por ejemplo, G855R) ¹¹
Posición del aminoácido 859 (por ejemplo, T859R) ^{5,7}
Posición del aminoácido 865 (por ejemplo, A865V) ²⁷
Posición del aminoácido 866 (por ejemplo, S866A) ⁵⁷
Posición del aminoácido 868 (por ejemplo, V868D) ⁷³
Posición del aminoácido 869 (por ejemplo, Q869P) ⁷³
Posición del aminoácido 875 (por ejemplo, Q875X) ⁷³
Posición del aminoácido 877 (por ejemplo, G877R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 879 (por ejemplo, I879R) ⁸⁸
Posición del aminoácido 893 (por ejemplo, A893V) ⁵⁷
Posición del aminoácido 901 (por ejemplo, S901R ¹⁷ , S901I ⁷³)
Posición del aminoácido 903 (por ejemplo, V903G) ⁵⁷
Δ Posición del aminoácido 919 ¹²
Posición del aminoácido 923 (por ejemplo, T923P) ^{2,7}
Posición del aminoácido 926 (por ejemplo, A926P) ^{2,7}
Posición del aminoácido 928 (por ejemplo, R928X ¹⁵ , R928Q ⁴⁰)
Posición del aminoácido 930 (por ejemplo, K930X ⁵ , K930Efs*79 ^{5,10} , K930Efs*49 ²⁶)
Posición del aminoácido 931 (por ejemplo, Q931P) ²⁷
Posición del aminoácido 945 (por ejemplo, S945N) ⁵⁷
Posición del aminoácido 948 (por ejemplo, R948C) ^{5,7,26}
Posición del aminoácido 958 (por ejemplo, R958Q) ²⁸
Posición del aminoácido 969 (por ejemplo, K969K) ⁸⁸
Δ Posiciones del aminoácido 969-972 ⁵

Posición del aminoácido 973 (por ejemplo, T973I) ⁵⁷
Posición del aminoácido 976 (por ejemplo, Q976R ⁵⁸ , Q976X ⁸⁸)
Posición del aminoácido 979 (por ejemplo, N979D) ^{5,7}
Posición del aminoácido 981 (por ejemplo, Y981Y) ²⁸
Posición del aminoácido 982 (por ejemplo, G982R) ^{2,5,7}
Posiciones del aminoácido 444 y 982 (por ejemplo, V444A+G982R) ³⁸
Posición del aminoácido 995 (por ejemplo, A995A) ²⁸
Posición del aminoácido 1001 (por ejemplo, R1001R) ⁹
Posición del aminoácido 1003 (por ejemplo, G1003R) ²⁴
Posición del aminoácido 1004 (por ejemplo, G1004D) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1027 (por ejemplo, S1027R) ²⁶
Posición del aminoácido 1028 (por ejemplo, A1028A ^{7,10,88} , A1028E ⁸⁸)
Posición del aminoácido 1029 (por ejemplo, T1029K) ⁵
Posición del aminoácido 1032 (por ejemplo, G1032R) ¹²
Posición del aminoácido 1041 (por ejemplo, Y1041X) ⁹
Posición del aminoácido 1044 (por ejemplo, A1044P) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1050 (por ejemplo, R1050C) ^{2,7,57}
Posición del aminoácido 1053 (por ejemplo, Q1053X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1055 (por ejemplo, L1055P) ³⁶
Posición del aminoácido 1057 (por ejemplo, R1057X ² , R1057Q ⁵⁸)
Posición del aminoácido 1058 (por ejemplo, Q1058Hfs*38 ⁹ , Q1058fs*38 ¹⁷ , Q1058X ⁷³)
Posición del aminoácido 1061 (por ejemplo, I1061Vfs*34) ⁹
Posición del aminoácido 1083 (por ejemplo, C1083Y) ⁴⁷
Posición del aminoácido 1086 (por ejemplo, T1086T) ²⁸
Posición del aminoácido 1090 (por ejemplo, R1090X) ^{2,5}
Posición del aminoácido 1099 (por ejemplo, L1099Lfs*38) ²⁶
Posición del aminoácido 1100 (por ejemplo, S1100Qfs*38) ¹³
Posición del aminoácido 1110 (por ejemplo, A1110E) ^{5,7}
Posición del aminoácido 1112 (por ejemplo, V1112F) ⁷⁰
Posición del aminoácido 1116 (por ejemplo, G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)
Posición del aminoácido 1120 (por ejemplo, S1120N) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1128 (por ejemplo, R1128H ^{2,7} , R1128C ^{5,7,13})
Posición del aminoácido 1131 (por ejemplo, D1131V) ²⁷
Posición del aminoácido 1144 (por ejemplo, S1144R) ⁷
Posición del aminoácido 1147 (por ejemplo, V1147X) ⁵

Posición del aminoácido 1153 (por ejemplo, R1153C ^{2,5,7} , R1153H ⁵)
Posición del aminoácido 1154 (por ejemplo, S1154P) ^{5,7}
Posición del aminoácido 1162 (por ejemplo, E1162X) ³⁹
Δ Posición del aminoácido 1165 ⁸⁸
Posición del aminoácido 1164 (por ejemplo, V1164Gfs*7)
Posición del aminoácido 1173 (por ejemplo, N1113D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1175 (por ejemplo, K1175T) ⁵⁸
Posición del aminoácido 1186 (por ejemplo, E1186K) ⁷
Posición del aminoácido 1192 (por ejemplo, A1192Efs*50) ⁹
Posición del aminoácido 1196 (por ejemplo, Q1196X) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1197 (por ejemplo, L1197G) ⁷
Posición del aminoácido 1198 (por ejemplo, H1198R) ²⁷
Posición del aminoácido 1204 (por ejemplo, L1204P) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1208 (por ejemplo Y1208C) ⁷³
Posición del aminoácido 1210 (por ejemplo, T1210P ^{5,7} , T1210F ⁵⁷)
Posición del aminoácido 1211 (por ejemplo, N1211D) ⁷
Posición del aminoácido 1212 (por ejemplo, V1212F) ³⁶
Posición del aminoácido 1215 (por ejemplo, Q1215X) ⁵
Posición del aminoácido 1221 (por ejemplo, R1221K) ⁵³
Posición del aminoácido 1223 (por ejemplo, E1223D) ⁷
Posición del aminoácido 1226 (por ejemplo, R1226P) ⁷³
Posición del aminoácido 1228 (por ejemplo, A1228V) ⁷
Posición del aminoácido 1231 (por ejemplo, R1231W ^{5,7} , R1231Q ^{5,7})
Posición del aminoácido 1232 (por ejemplo, A1232D) ¹⁷
Posición del aminoácido 1235 (por ejemplo, R1235X) ^{5,12}
Posición del aminoácido 1242 (por ejemplo, L1242I) ^{5,7}
Posición del aminoácido 1243 (por ejemplo, D1243G) ⁶⁷
Posición del aminoácido 1249 (por ejemplo, L1249X) ⁷³
Posición del aminoácido 1256 (por ejemplo, T1256fs*1296) ⁸³
Posición del aminoácido 1268 (por ejemplo, R1268Q) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1276 (por ejemplo, R1276H) ³⁰
Posición del aminoácido 1283 (por ejemplo, A1283A ²⁸ , A1283V ⁸⁸)
Posición del aminoácido 1292 (por ejemplo, G1292V) ⁷³
Posición del aminoácido 1298 (por ejemplo, G1298R) ⁵
Posición del aminoácido 1302 (por ejemplo, E1302X) ⁵

Posición del aminoácido 1311 (por ejemplo, Y1311X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1316 (por ejemplo, T1316Lfs*64) ¹⁵
Posición del aminoácido 1321 (por ejemplo, S1321N) ⁵⁷
Intrón 4 ((+3)A>C) ¹
IVS4-74A>T ⁸⁹
Mutación del sitio de empalme 3' Intrón 5 c. 3901G>A ⁵
Mutación del sitio de empalme 5; Intrón 7 c. 6111G>A ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS7+1G>A ¹⁴
IVS7+5G>A ⁴⁰
IVS8+1G>C ⁷⁶
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 9 c. 9081delG ⁵
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 9 c. 9081G>T ⁵
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 9 c. 9081G>A ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS9+1G>T ¹⁴
Mutación del sitio de empalme 3' Intrón 13 c. 143513_1435-8del ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS13del-13^ ⁻⁸ ¹⁴
Mutación del sitio de empalme 3' Intrón 16 c. 20128T>G ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS16-8T>G ¹⁴
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 18 c. 21781G>T ⁵
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 18 c. 21781G>A ⁵
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 18 c. 21781G>C ⁵
Mutación del sitio de empalme 3' Intrón 18 c. 21792A>G ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS18+1G>A ¹⁴
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 19 c. 2343+1G>T ⁵
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 19 c. 2343+2T>C ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS19+2T>C ¹⁴
Mutación del sitio de empalme IVS19+1G>A ²²
Mutación del sitio de empalme 3' Intrón 21 c. 26112A>T ⁵
IVS22+3A>G ⁸⁹
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 24 c. 32131delG ⁵
IVS35-6C>G ⁸⁹
Mutación de empalme putativa 1198-1G>C ¹⁷
Mutación de empalme putativa 1810-3C>G ¹⁷

Mutación de empalme putativa 2178+1G>A ¹⁷
Mutación de empalme putativa 2344-1G>T ¹⁷
Mutación de empalme putativa c. 2611-2A>T ³⁹
Mutación de empalme putativa 3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c. -24C>A ^{44,78}
c. 76 13 G>T ⁹
c. 77-19T>A ⁵²
c. 90_93delGAAA ¹⁸
c. 124G>A ⁶⁹
c. 150 +3 A>C ¹⁰
174C>T ⁵⁴
c. 245T>C ⁸⁷
c. 249_250insT ¹⁸
270T>C ⁵⁴
402C>T ⁵⁴
585G>C ⁵⁴
c. 611+1G>A ⁷⁰
c. 611+4A>G ³⁶
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
1145 supresión de 1bp ⁹⁰
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 ⁶⁶
c. 1638+80C>T ⁶⁶
1671C>T ⁵⁴
1791G>T ⁵⁴
1939delA ¹⁴
c. 2075+3A>G ⁵³
c. 2081T>A ³¹
c. 2093G>A ⁶⁵
2098delA ¹⁶
c. 2138-8T>G ⁵⁷
2142A>G ⁵⁴
c. 2178+1G>T ^{36,39}
c. 2179-17C>A ⁶⁶
c. 2344-157T>G ⁶⁶
c. 2344-17T>C ⁶⁶
c. 2417G>A ⁷⁸
c. 2541delG ⁸⁷
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 ⁵⁷

c. 3765(+1 +5)del5 ⁴²
c. 3766-34A>G ⁶⁶
c. 3767-3768insC ⁶
c. 3770delA ⁶⁷
c. 3826C>T ⁷²
c. 3846C>T ⁵⁷
c. 3929delG ⁶⁷
c. *236A>G ⁶⁶
1145DelC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²

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

Posición del aminoácido 1 (por ejemplo, M1V) ⁹
Posición del aminoácido 4 (por ejemplo, S4X) ⁶⁴
Posición del aminoácido 19 (por ejemplo, G19R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 25 (por ejemplo, S25X) ¹⁴
Posición del aminoácido 26 (por ejemplo, Y26Ifs ⁷) ³⁸
Posición del aminoácido 50 (por ejemplo, L50S) ^{7,57}
Posición del aminoácido 52 (por ejemplo, R52W) ²⁶
Posición del aminoácido 58 (por ejemplo, D58N) ⁶²
Posición del aminoácido 62 (por ejemplo, M62K) ⁹
Posición del aminoácido 66 (por ejemplo, S66N) ¹⁷
Posición del aminoácido 68 (por ejemplo, C68Y) ⁴¹
Posición del aminoácido 93 (por ejemplo, Y93S) ¹³
Posición del aminoácido 101 (por ejemplo, Q101Dfs ⁸) ⁹
Posición del aminoácido 107 (por ejemplo, C107R) ³⁶
Posición del aminoácido 112 (por ejemplo, I112T) ⁹
Posición del aminoácido 114 (por ejemplo, W114R) ^{2,9}
Posición del aminoácido 129 (por ejemplo, C129Y) ²⁵
Posición del aminoácido 135 (por ejemplo, E135K ¹³ , E135L ¹⁷)
Posición del aminoácido 167 (por ejemplo, A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
Posición del aminoácido 182 (por ejemplo, I182K) ⁹
Posición del aminoácido 183 (por ejemplo, M183V ⁸ , M183T ⁹)
Posición del aminoácido 225 (por ejemplo, T225P) ⁵⁷
Posición del aminoácido 226 (por ejemplo, S226L) ⁹

Posición del aminoácido 232 (por ejemplo, L232Cfs*9) ⁹
Posición del aminoácido 233 (por ejemplo, L233S) ⁸⁶
Posición del aminoácido 238 (por ejemplo, G238V) ^{2,7}
Posición del aminoácido 242 (por ejemplo, T242I) ⁷
Posición del aminoácido 245 (por ejemplo, I245Tfs*26) ⁵⁷
Posición del aminoácido 256 (por ejemplo, A256G) ⁹
Posición del aminoácido 260 (por ejemplo, G260D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 284 (por ejemplo, V284L) ⁷
Posición del aminoácido 297 (por ejemplo, E297G) ^{2,7}
Posición del aminoácido 303 (por ejemplo, R303K ⁸ , R303M ⁶³ , R303fsX321 ⁸³)
Posición del aminoácido 304 (por ejemplo, Y304X) ²⁶
Posición del aminoácido 312 (por ejemplo, Q312H) ⁷
Posición del aminoácido 313 (por ejemplo, R313S) ⁷
Posición del aminoácido 314 (por ejemplo, W314X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 318 (por ejemplo, K318Rfs*26) ²⁹
Posición del aminoácido 327 (por ejemplo, G327E) ⁷
Posición del aminoácido 330 (por ejemplo, V330X) ²⁴
Posición del aminoácido 336 (por ejemplo, C336S) ^{2,7}
Posición del aminoácido 337 (por ejemplo, Y337H) ²¹
Posición del aminoácido 342 (por ejemplo, W342G) ⁵⁰
Posición del aminoácido 354 (por ejemplo, R354X) ⁹
Posición del aminoácido 361 (por ejemplo, Q361X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 366 (por ejemplo, V366D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 386 (por ejemplo, G386X) ³⁴
Δ Posiciones del aminoácido 383-389 ⁵⁷
Posición del aminoácido 387 (por ejemplo, R387H) ⁹
Posición del aminoácido 390 (por ejemplo, A390P) ⁷
Posición del aminoácido 410 (por ejemplo, G410D) ⁷
Posición del aminoácido 413 (por ejemplo, L413W) ⁷
Posición del aminoácido 415 (por ejemplo, R415X) ⁴²
Posición del aminoácido 420 (por ejemplo, I420T) ⁹
Posición del aminoácido 454 (por ejemplo, V454X) ⁴⁹
Posición del aminoácido 455 (por ejemplo, G455E) ⁹
Posición del aminoácido 461 (por ejemplo, K461E) ^{2,7}
Posición del aminoácido 463 (por ejemplo, T463I) ⁷

Posición del aminoácido 466 (por ejemplo, Q466K) ⁷
Posición del aminoácido 470 (por ejemplo, R470Q ⁷ , R470X ⁹)
Posición del aminoácido 472 (por ejemplo, Y472X ¹⁴ , Y472C ²⁷)
Posición del aminoácido 475 (por ejemplo, C475X) ²⁹
Posición del aminoácido 481 (por ejemplo, V481E) ⁷
Posición del aminoácido 482 (por ejemplo, D482G) ^{2,7}
Posición del aminoácido 484 (por ejemplo, H484Rfs*5) ⁹
Posición del aminoácido 487 (por ejemplo, R487H ² , R487P ⁸⁴)
Posición del aminoácido 490 (por ejemplo, N490D) ⁷
Posición del aminoácido 493 (por ejemplo, W493X) ⁸
Posición del aminoácido 498 (por ejemplo, I498T) ⁷
Posición del aminoácido 501 (por ejemplo, V501G) ⁶⁸
Posición del aminoácido 512 (por ejemplo, I512T) ⁷
Posición del aminoácido 515 (por ejemplo, N515T ⁷ , N515D ⁸⁴)
Posición del aminoácido 516 (por ejemplo, I516M) ¹⁷
Posición del aminoácido 517 (por ejemplo, R517H) ⁷
Posición del aminoácido 520 (por ejemplo, R520X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 523 (por ejemplo, A523G) ¹³
Posición del aminoácido 528 (por ejemplo, I528X) ⁹
Posición del aminoácido 540 (por ejemplo, F540L) ⁴⁶
Posición del aminoácido 541 (por ejemplo, I541L ⁷ , I541T ¹⁷)
Posición del aminoácido 548 (por ejemplo, F548Y) ⁷
Posición del aminoácido 549 (por ejemplo, D549V) ⁹
Posición del aminoácido 554 (por ejemplo, E554K) ²¹
Posición del aminoácido 559 (por ejemplo, M559T) ⁵⁷
Posición del aminoácido 562 (por ejemplo, G562D) ⁷
Posición del aminoácido 570 (por ejemplo, A570T ⁷ , A570V ²⁶)
Posición del aminoácido 575 (por ejemplo, R575X ² , R575Q ²¹)
Posición del aminoácido 588 (por ejemplo, A588V) ⁷
Posición del aminoácido 591 (por ejemplo, N591S) ^{9,17}
Posición del aminoácido 593 (por ejemplo, S593R) ^{2,7}
Posición del aminoácido 597 (por ejemplo, V597V ⁹ , V597L ¹³)
Posiciones del aminoácido 591 y 597 (por ejemplo, N591S+V597V) ⁹
Posición del aminoácido 603 (por ejemplo, K603K) ⁵⁵
Posición del aminoácido 609 (por ejemplo, H609Hfs*46) ²⁶

Posición del aminoácido 610 (por ejemplo, I610Gfs*45) ⁹
Posición del aminoácido 615 (por ejemplo, H615R) ²⁶
Posición del aminoácido 625 (por ejemplo, T625Nfs*5) ²⁶
Posición del aminoácido 627 (por ejemplo, I627T) ⁷
Posición del aminoácido 636 (por ejemplo, E636G) ²
Posición del aminoácido 669 (por ejemplo, I669V) ²⁶
Posición del aminoácido 698 (por ejemplo, R609H) ⁹
Posiciones del aminoácido 112 y 698 (por ejemplo, I112T+R698H) ⁹
Posición del aminoácido 699 (por ejemplo, S699P) ⁹
Posición del aminoácido 766 (por ejemplo, G766R) ²⁴
Posición del aminoácido 806 (por ejemplo, G806G) ⁵⁵
Posición del aminoácido 824 (por ejemplo, G824E) ⁴²
Posición del aminoácido 832 (por ejemplo, R832C ^{7,26} , R832H ⁴¹)
Posición del aminoácido 842 (por ejemplo, D842G) ²
Posición del aminoácido 859 (por ejemplo, T859R) ⁷
Posición del aminoácido 865 (por ejemplo, A865V) ⁴⁵
Posición del aminoácido 877 (por ejemplo, G877R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 893 (por ejemplo, A893V) ⁵⁷
Posición del aminoácido 901 (por ejemplo, S901R) ¹⁷
Posición del aminoácido 903 (por ejemplo, V903G) ⁵⁷
Δ Posición del aminoácido 919 ¹²
Posición del aminoácido 928 (por ejemplo, R928X) ^{15,21}
Posición del aminoácido 930 (por ejemplo, K930Efs*79 ¹⁰ , K930Efs*49 ²⁶)
Posición del aminoácido 948 (por ejemplo, R948C) ^{7,26}
Posición del aminoácido 979 (por ejemplo, N979D) ⁷
Posición del aminoácido 982 (por ejemplo, G982R) ^{2,7}
Posiciones del aminoácido 444 y 982 (por ejemplo, V444A+G982R) ³⁸
Posición del aminoácido 1001 (por ejemplo, R1001R) ⁹
Posición del aminoácido 1003 (por ejemplo, G1003R) ²⁴
Posición del aminoácido 1004 (por ejemplo, G1004D) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1027 (por ejemplo, S1027R) ²⁶
Posición del aminoácido 1028 (por ejemplo, A1028A) ¹⁰
Posición del aminoácido 1032 (por ejemplo, G1032R) ¹²
Posición del aminoácido 1041 (por ejemplo, Y1041X) ⁹
Posición del aminoácido 1050 (por ejemplo, R1050C) ⁵⁷

Posición del aminoácido 1053 (por ejemplo, Q1053X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1055 (por ejemplo, L1055P) ³⁶
Posición del aminoácido 1057 (por ejemplo, R1057X) ²
Posición del aminoácido 1058 (por ejemplo, Q1058Hfs*38 ⁹ , Q1058fs*38 ¹⁷)
Posición del aminoácido 1061 (por ejemplo, I1061Vfs*34) ⁹
Posición del aminoácido 1083 (por ejemplo, C1083Y) ⁴⁷
Posición del aminoácido 1090 (por ejemplo, R1090X) ²
Posición del aminoácido 1099 (por ejemplo, L1099Lfs*38) ²⁶
Posición del aminoácido 1100 (por ejemplo, S1100Qfs*38) ¹³
Posición del aminoácido 1110 (por ejemplo, A1110E) ⁷
Posición del aminoácido 1116 (por ejemplo, G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)
Posición del aminoácido 1128 (por ejemplo, R1128C) ^{7,13}
Posición del aminoácido 1131 (por ejemplo, D1131V) ²⁷
Posición del aminoácido 1144 (por ejemplo, S1144R) ⁷
Posición del aminoácido 1153 (por ejemplo, R1153C ^{2,7} , R1153H ^{7,26})
Posición del aminoácido 1154 (por ejemplo, S1154P) ⁷
Posición del aminoácido 1173 (por ejemplo, N1173D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1192 (por ejemplo, A1192Efs*50) ⁹
Posición del aminoácido 1198 (por ejemplo, H1198R) ²⁷
Posición del aminoácido 1210 (por ejemplo, T1210P ⁷ , T1210F ⁵⁷)
Posición del aminoácido 1211 (por ejemplo, N1211D) ⁷
Posición del aminoácido 1212 (por ejemplo, V1212F) ³⁶
Posición del aminoácido 1231 (por ejemplo, R1231W ⁷ , R1223Q ⁷)
Posición del aminoácido 1232 (por ejemplo, A1232D) ¹⁷
Posición del aminoácido 1235 (por ejemplo, R1235X) ¹²
Posición del aminoácido 1242 (por ejemplo, L1242I) ⁷
Posición del aminoácido 1256 (por ejemplo, T1256fs*1296) ⁸³
Posición del aminoácido 1268 (por ejemplo, R1268Q) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1302 (por ejemplo E1302X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1311 (por ejemplo, Y1311X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1316 (por ejemplo, T1316Lfs*64) ¹⁵
Intrón 4 ((+3)A>C) ¹
Mutación del sitio de empalme IVS7+1G>A ¹⁴
IVS8+1G>C ⁷⁶
Mutación del sitio de empalme IVS9+1G>T ¹⁴

Mutación del sitio de empalme IVS13del-13 [^] -8 ¹⁴
Mutación del sitio de empalme IVS16-8T>G ¹⁴
Mutación del sitio de empalme IVS18+1G>A ¹⁴
Mutación del sitio de empalme IVS19+2T>C ¹⁴
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
Mutación de empalme putativa 1198-1G>C ¹⁷
Mutación de empalme putativa 1810-3C>G ¹⁷
Mutación de empalme putativa 2178+1G>A ¹⁷
Mutación de empalme putativa 2344-1G>T ¹⁷
Mutación de empalme putativa 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 ⁶⁹
c. 150 +3 A>C ¹⁰
c. 249_250insT ¹⁸
c. 611+1G>A ⁸⁴
c. 611+4A>G ³⁶
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
1273 supresión de 1bp ⁹¹
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 ³⁶
c. 2417G>A ⁷⁸
c. 2620C>T ³²
c. 2815-8A>G ⁵⁵
c. 3003A>G ³⁷
c. 3213 +4 A>G ^{9,37}
c. 3213 +5 G>A ⁹
c. 3268C>T ⁷⁵
c. 3382C>T ⁷⁵
c. 3765(+1 +5)del5 ⁴²
c. 3767-3768insC ⁶
1145DelC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²
^A Una mutación a 'X' denota un codón de parada temprano

Referencias para las Tablas 4 y 5

- ¹ Noe et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(3), p. 536-543.
- 5 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.
- ⁶ Kagawa et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008, vol. 294(1), p. G58-67.
- 10 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.
- ¹¹ Lang et al., Pharmacogenet Genomics. 2007, vol. 17(1), p. 47-60.
- 15 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.
- 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., *Hepato Res.* 2016, vol. 46(2), p. 192-200.
- 5 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.
- 10 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., *Hepato Commun.* 2018, vol. 2(2), p. 152-154.
- 15 31 Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180. Abstract Number: OP284.
- 32 Francalanci et al., *Laboratory Investigation* 2011, vol. 91, Supp. SUPPL. 1, pp. 360A. Abstract Number: 1526.
- 33 Francalanci et al., *Digestive and Liver Disease* 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 1, pp. S16. Abstract Number: 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.
- 20 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., *Version 2. F1000Res.* 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- 40 Liu et al., *Pediatr Int.* 2013, vol. 55(2), p. 138-144.
- 25 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. Abstract Number: A200. Meeting Info: 2016 Canadian Digestive Diseases Week, CDDW 2016. Montreal, QC, United States. 26 Feb 2016-29 Feb 2016
- 43 Qiu et al., *Hepatology* 2017, vol. 65(5), p. 1655-1669.
- 30 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 ahead of print]
- 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.
- 35 49 Sharma et al., *BMC Gastroenterol.* 2018, vol. 18(1), p. 107.
- 50 Sattler et al., *Journal of Hepatology* 2017, vol. 66, No. 1, Suppl. S, pp. S177. Meeting Info.: International Liver Congress / 52nd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver. Amsterdam, NETHERLANDS. April 19 -23, 2017. European Assoc Study Liver.

- ⁵¹ Jung et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- ⁵² Sciveres. *Digestive and Liver Disease* 2010, vol. 42, Suppl. SUPPL. 5, pp. S329. Abstract Number: CO18. Meeting Info: 17th National Congress SIGENP. Pescara, Italy. 07 Oct 2010-09 Oct 2010
- ⁵³ Sohn et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019, vol. 22(2), p. 201-206.
- 5 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. University of Birmingham. *Dissertation Abstracts International*, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- 10 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, Suppl. SUPPL. 1, pp. 620. Abstract Number: H-P-045. Meeting Info: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens, Greece. 25 May 2016-28 May 2016.
- 15 ⁶¹ Pauli-Magnus et al., *Hepatology* 2003, vol. 38, No. 4 Suppl. 1, pp. 518A. print. Meeting Info.: 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA, USA. October 24-28, 2003. American Association for the Study of Liver Diseases.
- ⁶² Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Suppl. Supplement 1, pp. S362. Abstract Number: PP0347. Meeting Info: 26th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2017. Shanghai, China. 15 Feb 2017-19 Feb 2017.
- 20 ⁶³ Rumbo et al., *Transplantation* 2018, vol. 102, No. 7, Suppl. Supplement 1, pp. S848. Abstract Number: P.752. Meeting Info: 27th International Congress of The Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, Spain. 30 Jun 2018-05 Jul 2018.
- ⁶⁴ Lee et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017, vol. 20(2), p. 114-123.
- 25 ⁶⁵ Sherrif et al., *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013, vol. 33, No. 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.
- 30 ⁶⁹ Harmanci et al., *Experimental and Clinical Transplantation* 2015, vol. 13, Suppl. SUPPL. 2, pp. 76. Abstract Number: P62. Meeting Info: 1st Congress of the Turkic World Transplantation Society. Astana, Kazakhstan. 20 May 2015-22 May 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.
- 35 ⁷² Holz et al., *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2016, vol. 54, No. 8. Abstract Number: KV275. Meeting Info: Viszeralmedizin 2016, 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fur Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie -10. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft fur Allgemein- und Viszeralchirurgie. Hamburg, Germany. 21 Sep 2016-24 Sep 2016.
- ⁷³ Wang et al., *PLoS One.* 2016; vol. 11(4): e0153114.
- 40 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, No. 1, Suppl. Supplement 1, pp. A99. Abstract Number: M-20. Meeting Info: 58th Annual Conference of the Indian Society of Gastroenterology, ISGCON 2017. Bhubaneswar, India. 14 Dec 2017-17 Dec 2017.
- 45 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, Supp. Supplement 2, pp. S51. Abstract Number: 166. Meeting Info: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016. Montreal, QC, Canada. 05 Oct 2016-08 Oct 2016.

⁷⁹ Peng et al., *Zhonghua er ke za zhi (Chinese journal of pediatrics)* 2018, vol. 56, No. 6, pp. 440-444.

5 ⁸⁰ Tibesar et al., *Case Rep Pediatr.* 2014, vol. 2014: 185923.

⁸¹ Ng et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018, vol. 66, Supp. Supplement 2, pp. 860. Abstract Number: H-P-127. Meeting Info: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Geneva, Switzerland. 09 May 2018-12 May 2018.

⁸² Wong et al., *Clin Chem.* 2008, vol. 54(7), p. 1141-1148.

10 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.

15 ⁸⁵ Scheimann et al., *Gastroenterology* 2007, vol. 132, No. 4, Suppl. 2, pp. A452. Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/108th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Washington, DC, USA. May 19 -24, 2007. 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, No. Suppl. 1, pp. S397. Meeting Info.: 80th Annual Scientific Meeting of the American-College-of-Gastroenterology. Honolulu, HI, USA. October 16 -21, 2015.

⁸⁸ Dröge et al., *J Hepatol.* 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.

20 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 EE.UU. No. 9,295,677

En algunas realizaciones, la mutación en ABCB11 se selecciona de A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, y R1268Q.

25 Se proporcionan, pero no se reivindican, métodos para tratar PFIC (por ejemplo, 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 PFIC (por ejemplo, una mutación ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 o Myo5b), y administrar (por ejemplo, específicamente o selectivamente administrar) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto al que se le ha determinado que tiene una mutación asociada PFIC. En algunas realizaciones, la mutación es una mutación ATP8B1 o ABCB11. Por ejemplo, una mutación como se proporciona en una cualquiera de las Tablas 1-4. En algunas realizaciones, la mutación en ATP8B1 se selecciona de L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, y G1040R. En algunas realizaciones, la mutación en ABCB11 se selecciona de A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, y R1268Q.

35 También se proporcionan, pero no se reivindican, métodos para tratar PFIC (por ejemplo, PFIC-1 y PFIC-2) en un sujeto en necesidad de los mismos, 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 la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos para tratar PFIC pueden incluir administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que tiene una mutación asociada con 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 se proporciona en una cualquiera de las Tablas 1-4. En algunas realizaciones, la mutación en ATP8B1 se selecciona de L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, y G1040R. En algunas realizaciones, la mutación en ABCB11 se selecciona de A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, y R1268Q.

50 En algunas realizaciones, se determina que el sujeto tiene una mutación asociada con PFIC en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto mediante el uso de cualesquier pruebas reconocidas en la técnica, que incluyen la secuenciación de próxima generación (NGS). En algunas realizaciones, se determina que el sujeto tiene una mutación asociada con PFIC utilizando una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA para identificar una mutación asociada con PFIC en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o al realizar cualesquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en el presente documento. Se describen métodos adicionales para

diagnosticar PFIC en Gunaydin, M. et al., *Hepat Med.* 2018, vol. 10, p. 95-104. En algunas realizaciones, el tratamiento de PFIC (por ejemplo, PFIC-1 o PFIC-2) disminuye el nivel de ácidos biliares en suero en el sujeto. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares en suero se determina mediante, por ejemplo, un ensayo enzimático ELISA o los ensayos para la medición de ácidos biliares totales como se describe en Danese et al., *PLoS One.* 2017, vol. 12(6):e0179200. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares en suero 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 en suero antes de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el tratamiento de PFIC incluye tratamiento del prurito.

Dado que LBAT se expresa sobre hepatocitos, LBAT y las sustancias inhibidoras de ASBT/LBAT duales necesitan tener al menos cierta biodisponibilidad y fracción libre en sangre. Debido a que los compuestos inhibidores de LBAT solo necesitan sobrevivir desde el intestino hasta el hígado, se espera que una exposición sistémica relativamente baja de dichos compuestos sea suficiente, minimizando de esta manera el riesgo potencial de efectos secundarios en el resto del cuerpo. Se espera que la inhibición de LBAT y ASBT tenga al menos efectos aditivos en la disminución de la concentración de ácidos biliares intrahepáticos. También se espera que un inhibidor dual de ASBT/LBAT pueda ser capaz de reducir los niveles de ácidos biliares sin inducir diarrea, como se observa a veces con los inhibidores de ASBT.

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 tienen una potencia inhibidora dual de ASBT/LBAT y una biodisponibilidad suficiente sean particularmente adecuados para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

NASH es una enfermedad del hígado crónica común y grave que se asemeja a la enfermedad del hígado 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 tales como el colesterol LDL alto 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, seguidas finalmente por insuficiencia del hígado y muerte. Se ha descubierto que los pacientes con NASH tienen concentraciones séricas totales de ácidos biliares significativamente más altas que los sujetos sanos bajo condiciones de ayuno (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 un 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 posprandial. Estos resultados indican que los pacientes con NASH tienen una mayor exposición en ayunas y posprandial a los ácidos biliares, que incluyen las especies secundarias más hidrofóbicas y citotóxicas. El aumento de la exposición a los ácidos biliares puede estar implicado en la lesión del hígado y la patogénesis de NAFLD y 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 LBAT sea beneficiosa para el tratamiento de NASH.

La NAFLD se caracteriza por esteatosis hepática sin causas secundarias de esteatosis hepática, que incluye el consumo excesivo de alcohol, otras enfermedades del hígado conocidas o el uso prolongado de un medicamento esteatogénico (Chalasani et al., *Hepatology* 2018, vol. 67(1), páginas 328-357). La NAFLD se puede clasificar en hígado graso no alcohólico (NAFL) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). De acuerdo con 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 hepatocitos. NASH se define como la presencia de $\geq 5\%$ de esteatosis hepática e inflamación con lesión de hepatocitos (por ejemplo, abombamiento), con o sin fibrosis del hígado. NASH también se asocia comúnmente con inflamación hepática y fibrosis del hígado, que puede progresar a cirrosis, enfermedad del hígado terminal y carcinoma hepatocelular. Si bien la fibrosis del hígado no siempre está presente en la NASH, la gravedad de la fibrosis, cuando está presente, se puede ligar con resultados a largo plazo.

Se presentan muchos enfoques utilizados para valorar y evaluar si un sujeto tiene NAFLD y, de ser así, la gravedad de la enfermedad, que incluye diferenciar si NAFLD es NAFL o NASH. En algunas realizaciones, la gravedad de NAFLD se puede evaluar utilizando el NAS. En algunas realizaciones, el tratamiento de NAFLD se puede evaluar utilizando el NAS. En algunas realizaciones, el NAS se puede determinar como se describe en Kleiner et al., *Hepatology.* 2005, 41(6):1313-1321. Véase, por ejemplo, la Tabla 6 para ver un esquema NAS simplificado adaptado de Kleiner.

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

Característica	Grado	Puntuación
Esteatosis	< 5 %	0
	5-33 %	1
	> 33-66 %	2

	> 66 %	3
Inflamación Lobular	Sin focos	0
	< 2 focos/200x	1
	2-4 focos/200x	2
	> 4 focos/200x	3
Degeneración en abombamiento	Ninguna	0
	Pocos	1
	Muchas células/Abombamiento prominente	2
Fibrosis	Ninguna	0
	Perisinusoidal o periportal	1
	Perisinusoidal y portal/periportal	2
	Puente de fibrosis	3
	Cirrosis	4

En algunas realizaciones, el NAS se determina de forma no invasiva, por ejemplo, como se describe en la publicación de solicitud 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 la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la NAS se determina durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la 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 la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en comparación con antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo indica tratamiento de NAFLD (por ejemplo, NASH). Por ejemplo, una disminución en la 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, la NAS que sigue a la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 7 o menos. En algunas realizaciones, la NAS durante el periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la 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, la NAS durante el periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 7 o menos. En algunas realizaciones, la NAS durante el periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la 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, la NAS después del periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 7 o menos. En algunas realizaciones, la NAS después del periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, o 2 o menos.

Los enfoques adicionales para valorar y evaluar NASH en un sujeto incluyen determinar una o más de esteatosis hepática (por ejemplo, acumulación de grasa en el hígado); inflamación hepática; biomarcadores indicativos de uno o más de daño del hígado, inflamación hepática, fibrosis del hígado y/o cirrosis del hígado (por ejemplo, marcadores y paneles en suero). Ejemplos adicionales de indicadores fisiológicos de NASH pueden incluir la morfología del hígado, rigidez del hígado y el tamaño o peso del hígado del sujeto.

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

En algunas realizaciones, los métodos para valorar NASH incluyen formación de imágenes por resonancia magnética, ya sea mediante espectroscopia o mediante fracción de grasa con 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 y/o cirrosis del hígado significativa y valorar las características

histológicas de la biopsia de hígado. En algunas realizaciones, la formación de imágenes por resonancia magnética se utiliza para detectar una o más de esteatohepatitis (NASH-MRI), fibrosis de hígado (Fibro-MRI) y esteatosis. Véanse, por ejemplo, las Publicaciones de solicitud de EE. UU. Nos. 2016/146715 y 2005/0215882. En algunas realizaciones, el tratamiento de NASH puede incluir una disminución de uno o más síntomas asociados con NASH; reducción en la cantidad de esteatosis hepática; una disminución de la NAS; una disminución de la inflamación hepática; una disminución en el nivel de biomarcadores indicativos de uno o más de daño del hígado, inflamación, fibrosis del hígado y/o cirrosis del hígado; y una reducción de la fibrosis y/o cirrosis, una falta de progresión adicional de la fibrosis y/o cirrosis, o una ralentización de la progresión de la fibrosis y/o cirrosis en el sujeto después de la administración de una o más dosis de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el tratamiento de NASH comprende una disminución de uno o más síntomas asociados con NASH en el sujeto. Los síntomas de ejemplo pueden incluir uno o más agrandamiento del hígado, fatiga, dolor en la parte superior derecha del abdomen, hinchazón abdominal, agrandamiento de los vasos sanguíneos justo debajo de la superficie de la piel, agrandamiento de los senos en los hombres, agrandamiento del bazo, palmas rojas, 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 (IMC) del sujeto no aumenta. En algunas realizaciones, el índice de masa corporal (IMC) del sujeto disminuye. En algunas realizaciones, la relación cintura y cadera (WTH) del sujeto no aumenta. En algunas realizaciones, la relación cintura y cadera (WTH) del sujeto disminuye.

En algunas realizaciones, el tratamiento de NASH se puede valorar al medir la esteatosis hepática. En algunas realizaciones, el tratamiento de NASH comprende una reducción de la esteatosis hepática después de la administración de un compuesto de la 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 (CT), formación de imágenes por resonancia magnética, espectroscopia de resonancia magnética (MRS), elastografía por resonancia magnética (MRE), elastografía transitoria (TE). (por ejemplo, FIBROSCAN®), medición del tamaño o peso del hígado, o mediante biopsia del hígado (véase, por ejemplo, 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 aproximadamente 5 % de esteatosis hepática, por ejemplo, más de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 45 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 65 %, o más de aproximadamente 65 % de esteatosis hepática. En algunas realizaciones, un sujeto con más de aproximadamente 5 % a aproximadamente 33 % de esteatosis hepática tiene un estadio 1 de esteatosis hepática, un sujeto con aproximadamente 33 % a aproximadamente 66 % de esteatosis hepática tiene un estadio 2 esteatosis hepática, y un sujeto con más de aproximadamente 66 % de esteatosis hepática tiene un estadio 3 esteatosis hepática. En algunas realizaciones, la cantidad de esteatosis hepática se determina antes de la administración de un compuesto de la 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 la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una reducción en la cantidad de esteatosis hepática durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, indica tratamiento de NASH. Por ejemplo, una reducción en la cantidad de esteatosis hepática en aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % indica tratamiento de NASH. En algunas realizaciones, una reducción en la cantidad de esteatosis hepática en aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, o aproximadamente 95 % indica tratamiento de NASH.

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(s) muestra(s) de biopsia de hígado del sujeto. En algunas realizaciones, la gravedad de la inflamación hepática se determina a partir de una(s) muestra(s) de biopsia de hígado del sujeto. Por ejemplo, la inflamación hepática en una muestra de biopsia de hígado se puede valorar 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 la 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 la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una disminución en la gravedad de la inflamación hepática durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, indica tratamiento de NASH. Por ejemplo, una disminución en

la gravedad de la inflamación hepática en aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % indica tratamiento de NASH. En algunas realizaciones, una disminución en la gravedad de la inflamación hepática en aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, o aproximadamente 95 % indica tratamiento de NASH.

En algunas realizaciones, el tratamiento de NASH comprende el tratamiento de fibrosis y/o cirrosis, por ejemplo, una disminución en la gravedad de la fibrosis, una falta de progresión adicional de la fibrosis y/o cirrosis, o una desaceleración 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 de hígado. En algunas realizaciones, la gravedad (por ejemplo, estadio) de la fibrosis se determina mediante uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en elastografía transitoria (por ejemplo, FIBROSCAN®), un sistema de puntuación de fibrosis, biomarcadores de fibrosis hepática (por ejemplo, biomarcadores no invasivos) y gradiente de presión venosa hepática (HVPG). Ejemplos no limitantes de sistemas de puntuación de fibrosis incluyen el sistema de puntuación de fibrosis NAFLD (véase, por ejemplo, Angulo et al., *Hepatology* 2007, vol. 45(4), p. 846-54), el sistema de puntuación de fibrosis en Brunt et al., *Am. J. Gastroenterol.* 1999, vol. 94, p. 2467-2474, el sistema de puntuación de fibrosis en Kleiner et al., *Hepatology* 2005, vol. 41(6), p. 1313-1321, y el sistema de puntuación de fibrosis ISHAK (véase Ishak et al., *J. Hepatol.* 1995, vol. 22, p. 696-699). En algunas realizaciones, la gravedad de la fibrosis se determina antes de la administración de un compuesto de la 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 la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una disminución en la gravedad de la fibrosis durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, indica tratamiento de NASH. En algunas realizaciones, una disminución en la gravedad de la fibrosis, una falta de progresión adicional de fibrosis y/o cirrosis, o una desaceleración de la progresión de fibrosis y/o cirrosis indica tratamiento de NASH. En algunas realizaciones, la gravedad de la fibrosis se determina utilizando un sistema de puntuación tal como cualesquiera 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 en el estadio de la fibrosis es una disminución en la gravedad de la fibrosis. Por ejemplo, una disminución en 1, 2, 3, o 4 estadios es una disminución en la gravedad de la fibrosis. En algunas realizaciones, una disminución en el estadio, por ejemplo, desde el estadio 4 hasta el estadio 3, desde el estadio 4 hasta el estadio 2, desde el estadio 4 hasta el estadio 1, desde el estadio 4 hasta el estadio 0, desde el estadio 3 hasta el estadio 2, desde el estadio 3 hasta el estadio 1, desde el estadio 3 hasta el estadio 0, desde el estadio 2 hasta el estadio 1, desde el estadio 2 hasta el estadio 0, o desde el estadio 1 hasta el estadio 0 indica tratamiento de NASH. En algunas realizaciones, el estadio de fibrosis disminuye desde el estadio 4 hasta el estadio 3, desde el estadio 4 hasta el estadio 2, desde el estadio 4 hasta el estadio 1, desde el estadio 4 hasta el estadio 0, desde el estadio 3 hasta el estadio 2, desde el estadio 3 hasta el estadio 1, desde el estadio 3 hasta el estadio 0, desde el estadio 2 hasta el estadio 1, desde el estadio 2 hasta el estadio 0, o desde el estadio 1 hasta el estadio 0 que sigue a la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el estadio de fibrosis disminuye desde el estadio 4 hasta el estadio 3, desde el estadio 4 hasta el estadio 2, desde el estadio 4 hasta el estadio 1, desde el estadio 4 hasta el estadio 0, desde el estadio 3 hasta el estadio 2, desde el estadio 3 hasta el estadio 1, desde el estadio 3 hasta el estadio 0, desde el estadio 2 hasta el estadio 1, desde el estadio 2 hasta el estadio 0, o desde el estadio 1 hasta el estadio 0 durante el periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el estadio de fibrosis disminuye desde el estadio 4 hasta el estadio 3, desde el estadio 4 hasta el estadio 2, desde el estadio 4 hasta el estadio 1, desde el estadio 4 hasta el estadio 0, desde el estadio 3 hasta el estadio 2, desde el estadio 3 hasta el estadio 1, desde el estadio 3 hasta el estadio 0, desde el estadio 2 hasta el estadio 1, desde el estadio 2 hasta el estadio 0, o desde el estadio 1 hasta el estadio 0 después del periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presencia de NASH se determina mediante uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de daño de hígado, inflamación, fibrosis de hígado y/o cirrosis de hígado o sistemas de puntuación de los mismos. En algunas realizaciones, la gravedad de NASH se determina mediante uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de daño del hígado, inflamación, fibrosis del hígado y/o cirrosis del hígado o sistemas de puntuación de los mismos. El nivel del biomarcador se puede determinar, por ejemplo, al medir, cuantificar y monitorizar 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 daño del hígado, inflamación, fibrosis del hígado y/o cirrosis del hígado y/o sistemas de puntuación de los mismos incluyen el índice de relación de 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, por ejemplo, McPherson et al., Gut 2010, vol. 59(9), p. 1265-9; ácido hialurónico; citoquinas proinflamatorias; un panel de biomarcadores que consiste en α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) combinados con la edad y el sexo de un sujeto para generar una medida de fibrosis y actividad necroinflamatoria en el hígado (por ejemplo, FIBROTEST®, FIBROSURE®), un panel de biomarcadores que consiste en bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa, ácido hialurónico, α 2-macroglobulina combinados con la edad y el sexo del sujeto (por ejemplo, HEPAScore®; véase, por ejemplo, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), y un panel de biomarcadores que consiste en inhibidor de tejido de metaloproteinasas-1, ácido hialurónico y α 2-macroglobulina (por ejemplo, FIBROSPECT®); panel de biomarcadores que consiste en inhibidor de tejido de

metaloproteinasas 1 (TIMP-1), propéptido amino terminal del procolágeno tipo III (PIIINP) y ácido hialurónico (HA) (por ejemplo, la puntuación de Fibrosis de Hígado Potenciada (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 mediante uno o más de la puntuación FIB-4, un panel de biomarcadores que consiste en α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) combinada con la edad y sexo de un sujeto para generar una medida de fibrosis y actividad necroinflamatoria en el hígado (por ejemplo, FIBROTEST®, FIBROSURE®), un panel de biomarcadores que consiste en bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa, ácido hialurónico, α 2-macroglobulina combinada con la edad y sexo del sujeto (por ejemplo, HEPAScore®; véase, por ejemplo, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873), y un panel de biomarcadores que consiste en inhibidor de tejido de metaloproteinasas-1, ácido hialurónico y α 2-macroglobulina (por ejemplo, FIBROSPECT®), y un panel de biomarcadores que consiste en inhibidor de tejido de metaloproteinasas 1 (TIMP-1), propéptido amino-terminal de procolágeno tipo III (PIIINP) y ácido hialurónico (HA) (por ejemplo, la puntuación de Fibrosis de Hígado Potenciada (ELF)). 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, dentro de la sangre. Por ejemplo, el nivel de AST o ALT se puede expresar como Unidades/L.

En algunas realizaciones, la gravedad de la fibrosis se determina mediante uno o más de la puntuación FIB-4, un panel de biomarcadores que consiste en α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) combinada con una la edad y sexo del sujeto para generar una medida de fibrosis y actividad necroinflamatoria en el hígado (por ejemplo, FIBROTEST®, FIBROSURE®), un panel de biomarcadores que consiste en bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa, ácido hialurónico, α 2-macroglobulina combinado con la edad y sexo del sujeto (por ejemplo, HEPAScore®; véase, por ejemplo, Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873 y un panel de biomarcadores que consiste en inhibidor de tejido de metaloproteinasas-1, ácido hialurónico y α 2-macroglobulina (por ejemplo, FIBROSPECT®); y un panel de biomarcadores que consiste en inhibidor de tejido de metaloproteinasas 1 (TIMP-1), propéptido amino terminal del procolágeno tipo III (PIIINP) y ácido hialurónico (HA) (por ejemplo, la puntuación de Fibrosis de Hígado Potenciada (ELF)).

En algunas realizaciones, la inflamación hepática se determina por el nivel de biomarcadores de inflamación de hígado, por ejemplo, citoquinas proinflamatorias. Ejemplos no limitantes de biomarcadores indicativos de inflamación de hígado incluyen 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, proteína C reactiva (CRP), PAI-1 e isoformas de colágeno tales 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. No. 9,872,844. La inflamación del hígado también se puede valor 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 del hígado se puede determinar al medir o monitoriza niveles en suero o niveles circulantes de uno o más de 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).

En algunas realizaciones, el nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de daño de hígado, inflamación, fibrosis de hígado y/o cirrosis de hígado se determina para una muestra del sujeto antes de la administración de un compuesto de la 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 daño de hígado, inflamación, fibrosis de hígado y/o cirrosis de hígado se determina durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una disminución en el nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de daño de hígado, inflamación, fibrosis de hígado y/o cirrosis de hígado durante el periodo de tiempo o después del periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, indica tratamiento de NASH. Por ejemplo, una disminución en el nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de daño de hígado, inflamación, fibrosis de hígado y/o cirrosis de hígado en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos

aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 99 % indica tratamiento de NASH. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de daño de hígado, inflamación, fibrosis de hígado y/o cirrosis de hígado que sigue a la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 99 %. En algunas realizaciones, el nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de daño de hígado, inflamación, fibrosis de hígado y/o cirrosis de hígado durante el periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 99 %. En algunas realizaciones, el nivel de uno o más biomarcadores indicativos de uno o más de daño de hígado, inflamación, fibrosis de hígado y/o cirrosis de hígado después del periodo de tiempo de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 99 %.

En algunas realizaciones, el tratamiento de NASH disminuye el nivel de ácidos biliares en suero en el sujeto. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares en suero se determina mediante, por ejemplo, un ensayo enzimático ELISA o los ensayos para la medición de ácidos biliares totales como se describe en Danese et al., PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200. En algunas realizaciones, el nivel de ácidos biliares en suero se puede reducir en, por ejemplo, 10 % a 40 %, 20 % a 50 %, 30 % a 60 %, 40 % a 70 %, 50 % a 80 %, o en más de 90 % del nivel de ácidos biliares en suero antes de la administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la NASH es NASH con colestasis concomitante. En la colestasis, se bloquea la liberación de bilis, que incluyen los ácidos biliares, del hígado. Los ácidos biliares pueden causar daño a los hepatocitos (véase, por ejemplo, Perez MJ, Briz O. World J. Gastroenterol. 2009, vol. 15(14), p. 1677-1689) que probablemente conduzcan o aumenten la progresión de la fibrosis (por ejemplo, cirrosis) y aumenten 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 NASH incluye el tratamiento del prurito. En algunas realizaciones, el tratamiento de NASH con colestasis concomitante incluye el tratamiento del prurito. En algunas realizaciones, un El sujeto con NASH con colestasis concomitante tiene prurito.

En la Tabla 7 se proporcionan biomarcadores de ejemplo para NASH.

Tabla 7. Biomarcadores de NASH de ejemplo

Biomarcadores de fibrosis de hígado

Índice de relación de aspartato aminotransferasa (AST) a plaquetas (APRI)

Relación de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) (AAR)

Puntuación FIB-4¹

Ácido hialurónico

Citoquinas proinflamatorias

Un panel que incluye α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) combinada con la edad y sexo de un sujeto para generar una medida de fibrosis y actividad necroinflamatoria en el hígado (por ejemplo, FIBROTEST®, FIBROSURE®)

Un panel que incluye bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa, ácido hialurónico, α 2-macroglobulina combinado con la edad y sexo del sujeto (por ejemplo, HEPASCOPE®2)

Un panel que incluye inhibidor de tejido de metaloproteinasa-1, ácido hialurónico y α 2-macroglobulina (por ejemplo, FIBROSPECT®)

- 5 Un panel que incluye inhibidor de tejido de metaloproteinasas 1 (TIMP-1), propéptido amino terminal del procolágeno tipo III (PIIINP) y ácido hialurónico (HA) (por ejemplo, puntuación de Fibrosis de Hígado Potenciada (ELF)³)

Biomarcadores de inflamación del hígado^{4,5}

Interleucina-(IL) 6

Interleucina-(IL) 1 β

- 10 Factor de necrosis tumoral (TNF)- α

Factor de crecimiento transformante (TGF)- β

Proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)-1

Proteína C reactiva (CRP)

Isoformas de colágeno PAI-1 (por ejemplo, Col1a1, Col1a2 y Col4a1)

- 15 Cambio de infiltración de macrófagos (por ejemplo, un cambio en el nivel de expresión de CD68)

Referencias para la Tabla 7

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.

- 20 ⁴ Neuman, et al. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014, vol. 28(11), p. 607-618.

⁵ Patente de los EE.UU. No. 9,872,844

- 25 Algunos compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden mostrar una fracción libre más alta en plasma. En algunas realizaciones, la fracción libre es mayor de aproximadamente 0.2 %, tal como mayor de aproximadamente 0.4 %, tal como mayor de aproximadamente 0.6 %, tal como mayor de aproximadamente 0.8 %, tal como mayor de aproximadamente 1.0 %, tal como mayor de aproximadamente 1.25 %, tal como mayor de aproximadamente 1.5 %, tal como mayor de aproximadamente 1.75 %, tal como mayor de aproximadamente 2.0 %, tal como mayor de aproximadamente 2.5 %, tal como mayor de aproximadamente 3 %, tal como mayor de aproximadamente 4 %, tal como mayor de aproximadamente 5 %, tal como mayor de aproximadamente 7.5 %, tal como mayor de aproximadamente 10 %, o tal como mayor de aproximadamente 20 %.

- 30 Algunos compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden excretar en la orina. En algunas realizaciones, la fracción del compuesto que se excreta en la orina es mayor de aproximadamente 0.2 %, tal como mayor de aproximadamente 0.4 %, tal como mayor de aproximadamente 0.6 %, tal como mayor de aproximadamente 0.8 %, tal como mayor de aproximadamente 1.0 %, tal como mayor de aproximadamente 2 %, tal como mayor de aproximadamente 3 %, tal como mayor de aproximadamente 5 %, tal como mayor de aproximadamente 7.5 %, tal como mayor de aproximadamente 10 %, tal como mayor de aproximadamente 15 %, tal como mayor de aproximadamente 20 %, tal como mayor de aproximadamente 30 %, o tal como mayor de aproximadamente 50 %.

- 40 Luego de la absorción desde el intestino, algunos compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden hacer circular a través de la circulación enterohepática. En algunas realizaciones, la fracción del compuesto se hace circular a través de la circulación enterohepática es mayor de aproximadamente 0.1 %, tal como mayor de aproximadamente 0.2 %, tal como mayor de aproximadamente 0.3 %, tal como mayor de aproximadamente 0.5 %, tal como mayor de aproximadamente 1.0 %, tal como mayor de aproximadamente 1.5 %, tal como mayor de aproximadamente 2 %, tal como mayor de aproximadamente 3 %, tal como mayor de aproximadamente 5 %, tal como mayor de aproximadamente 7 %, tal como mayor de aproximadamente 10 %, tal como mayor de aproximadamente 15 %, tal como mayor de aproximadamente 20 %, tal como mayor de aproximadamente 30 % o tal como más de aproximadamente 50 %.

- 45 Algunos compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden causar la excreción renal de las sales biliares. En algunas realizaciones, la fracción de ácidos biliares circulantes que se excretan por la ruta renal es mayor de aproximadamente 1 %, tal como mayor de aproximadamente 2 %, tal como mayor de

aproximadamente 5 %, tal como mayor de aproximadamente 7 %, tal como mayor de aproximadamente 10 %, tal como mayor de aproximadamente 15 %, tal como mayor de aproximadamente 20 %, o tal como mayor de aproximadamente 25 %.

5 Algunos compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden mostrar una permeabilidad mejorada u óptima. La permeabilidad se puede medir en células Caco2 y los valores se dan como valores de Papp (permeabilidad aparente) en cm/s. En algunas realizaciones, la permeabilidades mayor de al menos aproximadamente 0.1×10^{-6} cm/s, tal como mayor de aproximadamente 0.2×10^{-6} cm/s, tal como mayor de aproximadamente 0.4×10^{-6} cm/s, tal como mayor de aproximadamente 0.7×10^{-6} cm/s, tal como mayor de aproximadamente 1.0×10^{-6} cm/s, tal como mayor de aproximadamente 2×10^{-6} cm/s, tal como mayor de aproximadamente 3×10^{-6} cm/s, tal como mayor de aproximadamente 5×10^{-6} cm/s, tal como mayor de aproximadamente 7×10^{-6} cm/s, tal como mayor de aproximadamente 10×10^{-6} cm/s, tal como mayor de aproximadamente 15×10^{-6} cm/s.

15 Algunos compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden mostrar una biodisponibilidad mejorada u óptima. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral es mayor de aproximadamente 5 %, tal como mayor de aproximadamente 7 %, tal como mayor de aproximadamente 10 %, tal como mayor de aproximadamente 15 %, tal como mayor de aproximadamente 20 %, tal como mayor de aproximadamente 30 %, tal como mayor de aproximadamente 40 %, tal como mayor de aproximadamente 50 %, tal como mayor de aproximadamente 60 %, tal como mayor de aproximadamente 70 % o tal como mayor de aproximadamente 80 %. En otras realizaciones, la biodisponibilidad oral está entre aproximadamente 10 y aproximadamente 90 %, tal como entre aproximadamente 20 y aproximadamente 80 %, tal como entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 % o tal como entre aproximadamente 40 y aproximadamente 60 %.

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

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

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

30 Como se utiliza en el presente documento, los términos “tratamiento”, “tratar” y “que trata” se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en la ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de una historia de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se puede continuar después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

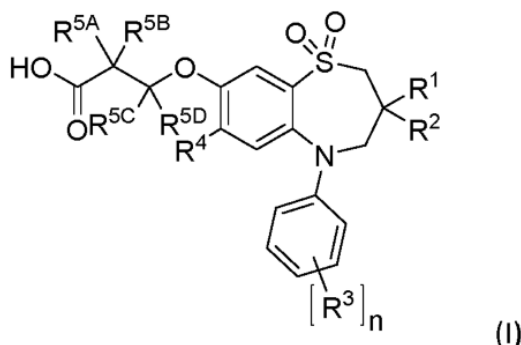
40 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición básica de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida, tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal de sodio o potasio), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, una sal de calcio o magnesio), una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina o tris-(2-hidroxietil)amina.

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

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

55 Los ejemplos de agentes de carga adecuados incluyen, pero no se limitan a, dihidrato de fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa (tal como monohidrato de lactosa), sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, almidón seco, almidones hidrolizados y almidón pregelatinizado. En determinadas realizaciones, el agente de carga es manitol y/o celulosa microcristalina.

- Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas (tales como goma acacia y goma tragacanto), alginato de sodio, derivados de celulosa (tales como hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa), hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa) y polímeros sintéticos (tales 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 determinadas realizaciones, el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).
- Los ejemplos de desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón seco, almidón modificado (tal como almidón (parcialmente) pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio y carboximetilalmidón de sodio), ácido algínico, derivados de celulosa (tales como carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil celulosa e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC)) y polímeros reticulados (tales como carmelosa, croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio y PVP (crospovidona) reticulada). En determinadas realizaciones, el desintegrante es croscarmelosa de sodio.
- Los 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 de sodio, ácido bórico, óxido de magnesio, ceras (tales como cera de carnauba), aceite hidrogenado, polietilenglicol, benzoato de sodio, polietilenglicol y aceite mineral. En determinadas realizaciones, el deslizante o lubricante es estearato de magnesio o sílice coloidal.
- La composición farmacéutica se puede recubrir 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 la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las capas de recubrimiento pueden comprender uno o más agentes de recubrimiento y opcionalmente pueden comprender plastificantes y/o pigmentos (o colorantes).
- Los ejemplos de agentes de recubrimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros a base de celulosa (tales como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa), hidroxipropilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa), polímeros a base de vinilo (tales como alcohol polivinílico) y polímeros a base de ácido acrílico y derivados de los mismos (tales 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). En determinadas realizaciones, el agente de recubrimiento es hidroxipropilmetilcelulosa. En otras realizaciones, el agente de recubrimiento es alcohol polivinílico.
- Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, citrato de trietilo, triacetato de glicerilo, citrato de tributilo, ftalato de dietilo, citrato de acetiltributilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicol. En determinadas realizaciones, el plastificante es polietilenglicol.
- Los ejemplos de pigmentos adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio, óxidos de hierro (tales como óxidos de hierro amarillo, marrón, rojo o negro) y sulfato de bario.
- La composición farmacéutica puede estar en una forma que sea adecuada para administración oral, para inyección parenteral (que incluye inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular e intravascular), para administración tópica o para administración rectal. En una realización preferida, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración oral, tal como un comprimido o una cápsula.
- La dosificación requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico dependerá de la ruta 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 y el nivel de dosificación adecuados para un paciente en particular.
- La cantidad del compuesto que se va a administrar variará según el paciente que se esté tratando, y puede variar desde aproximadamente 1 µg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Una forma de dosis unitaria, tal como un comprimido o cápsula, contendrá usualmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 mg de ingrediente activo, tal como aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, o tal como aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg, o tal como aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg, por ejemplo, aproximadamente 2.5 mg, o aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 15 mg.
- La dosis diaria se puede administrar como dosis única o dividida en una, dos, tres o más tomas unitarias. Una dosis diaria administrada por vía oral de un modulador de ácidos biliares está preferiblemente dentro de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 250 mg, más preferiblemente dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, tal como dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg, tal como dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg, tal como dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg, o tal como dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg.
- En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)



en la que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, amino, N-(alquilo C_{1-4})amino, N,N-di(alquilo C_{1-4})amino y N-(aril-alquilo C_{1-4})amino;

n es un entero 1, 2 o 3;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-4} , cicloalcoxi 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; y

R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} y R^{5D} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de cualesquiera de las enfermedades mencionadas en el presente documento. La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cualesquiera de las enfermedades mencionadas en el presente documento. La invención también se refiere a un método para tratar o prevenir cualesquiera de las enfermedades mencionadas en el presente documento en un sujeto, tal como un hombre, que comprende administrar al sujeto en necesidad de dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Terapia de combinación

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

En una realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con otro inhibidor de ASBT. 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, 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, DE 19825804, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 624596, EP 0864582, EP 1173205 y EP 1535913.

En otra realización, los compuestos de la 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), tal como colessevelam, colestiramina o colestipol. En una realización preferida de dicha combinación, el aglutinante de ácidos biliares se formula para la liberación en el colon. Ejemplos de tales formulaciones se describen, por ejemplo, en WO 2017/138877, WO 2017/138878, WO 2019/032026 y WO 2019/032027.

- En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de DPP-IV, que incluye gliptinas tales como sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, gemigliptina, anagliptina, teneligliptina, alogliptina, trelagliptina, omarigliptina, evogliptina, gosogliptina y dutogliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 5 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la HMG CoA reductasa, tal como fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, pitavastatina, cerivastatina, mevastatina, rosuvastatina, bervastatina o dalvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- 10 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol tal como ezetimiba, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista de PPAR alfa, que incluye fibratos tales como clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, ronifibrato y simfibrato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista de PPAR gamma, que incluye tiazolidinedionas tales como pioglitazona, rosiglitazona y lobeglitazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista de PPAR alfa/gamma dual, que incluye glitazares tales como saroglitazar, aleglitazar, muraglitazar o tesaglitazar, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista de PPAR alfa/delta dual, tal como elafibranor.
- 25 En otra realización más, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista pan de PPAR (es decir, un agonista de PPAR que tiene actividad en todos los subtipos: α , γ y δ), tales como como IVA337.
- 30 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con moduladores del receptor farnesoide X (FXR), que incluye los agonistas de FXR tales como cafestol, ácido quenodesoxicólico, ácido 6 α -etil-quenodesoxicólico. (ácido obeticólico; INT-747), fexaramina, tropifexor, cilofexor y MET409.
- En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un modulador del receptor TGR5, que incluye agonistas de TGR5 tales como ácido 6 α -etil-23(S)-metilcólico (INT-777).
- 35 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista de FXR/TGR5 dual tal como INT-767.
- En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con ácido ursodesoxicólico (UDCA). En todavía otra realización más, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con ácido no-ursodesoxicólico (no-UDCA).
- 40 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un modulador de FGF19, tal como NGM282.
- En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista de FGF21, tal como BMS-986036.
- 45 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de integrina, tal como PLN-74809 y PLN-1474.
- En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de CCR2/CCRS, tal como cenicriviroc.
- En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de caspasa proteasa, tal como emricasan.
- 50 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de galectina-3, tal como GR-MD-02.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de esteroil-CoA desaturasa (SCD), tal como aramcol (ácido araquidil amido colanoico).

- 5 En otra realización, los compuestos de la 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), tal como selonsertib.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de LOXL2, tal como simtuzumab.

- 10 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de ACC, tal como GS-0976.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista del receptor β de la hormona tiroidea, tal como MGL3196.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista de GLP-1 tal como liraglutida.

- 15 En otra realización, los compuestos de la 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, tales como SAR425899.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor portador de piruvato mitocondrial, tal como MSDC-0602K.

- 20 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agente antioxidante, tal como vitamina E.

En otra realización, los compuestos de la 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 de SGLT1 y SGLT2 dual. Ejemplos de dichos compuestos son dapagliflozina, sotagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, LIK066 y SGL5213.

- 25 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT2), tal como DGAT2RX y PF-06865571.

- 30 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor del ácido graso sintasa (FASN), tal como TVB-2640.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), tal como PXL-770.

- 35 En otra realización, los compuestos de la 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 de GR/MR. Ejemplos de dichos compuestos son MT-3995 y CORT-118335.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista del receptor cannabinoide 1 (CB1), tal como IM102.

- 40 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un activador de Klotho β (KLB) y del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), tal como MK-3655 (anteriormente conocido como NGM-313).

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor del ligando 24 (CCL24) de quimiocina (motivo cc), tal como CM101.

- 45 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista A3, tal como PBF-1650.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista del receptor P2x7, tal como SGM 1019.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con agonistas del receptor P2Y13, tales como CER-209.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un oxisterol sulfatado, tal como Dur-928.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista del receptor de leucotrieno D4 (LTD4), tal como MN-001.

- 5 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de células T destructoras naturales (NKT1) de tipo 1, tal como GRI-0621.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un compuesto antilipopolisacárido (LPS), tal como IMM-124E.

- 10 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de VAP1, tal como BI1467335.

En otra realización, los compuestos de la 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.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un activador de SIRT-1, tal como NS-20.

- 15 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista del receptor 1 del ácido nicotínico, tal como ARI-3037MO.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista de TLR4, tal como JKB-121.

- 20 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de cetohexokinasa, tal como PF-06835919.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un agonista del receptor de adiponectina, tal como ADP-335.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de autotaxina, tal como PAT-505 y PF8380.

- 25 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un antagonista del receptor 3 (CCR3) de quimiocina (motivo c-c), tal como bertilimumab.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un estimulador del canal de cloruro, tal como cobiprostona y lubiprostona.

- 30 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de la proteína de choque térmico 47 (HSP47), tal como ND-L02-s0201.

En otra realización, los compuestos de la 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 al elemento regulador de esteroides (SREBP), tal como CAT-2003 y MDV-4463.

- 35 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con una biguanidina, tal como metformina.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con insulina.

- 40 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de glicógeno fosforilasa y/o un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con una sulfonilurea, tal como glipizida, glibenklamida y glimepirida.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con una meglitinida, tal como repaglinida, nateglinida y ormiglitinida.

- 45 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de glucosidasa, tal como acarbosa o miglitol.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor del escualeno sintasa, tal como TAK-475.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación con un inhibidor de PTPB1, tal como trodusquemina, ertiprotafib, JTT-551 y claramina.

Preparación de compuestos

- 5 Los compuestos de la invención se pueden preparar como un ácido libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante los procesos que se describen a continuación. A lo largo de la siguiente descripción de dichos procesos se entiende que, cuando sea apropiado, se agregarán grupos protectores adecuados y posteriormente se eliminarán de los diversos reactivos e intermedios de una manera que será fácilmente entendida por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar dichos grupos protectores, así como
10 ejemplos de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis by P.G.M Wutz and T.W. Greene, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, 2006.

Métodos generales

- 15 Todos los solventes utilizados eran de calidad analítica. Para las reacciones se utilizaron habitualmente solventes anhidros disponibles comercialmente. Los materiales de partida estaban disponibles de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la literatura. 1,1-dióxido de 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina se puede preparar como se describe en el documento WO 02/50051 (método 26). El 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina se puede preparar como se describe en el documento WO 96/16051. (Ejemplo 21). El 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-8-metoxi-7-(metilamino)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina se puede preparar como se describe en el documento WO 2019/234077 (Intermedio 154). La temperatura ambiente se refiere a 20-25 °C. Las composiciones de las mezclas de solventes se dan como porcentajes en volumen o relaciones en volumen.

LCMS:

Nombre del instrumento: Agilent 1290 infinity II.

- 25 Método A: Fase móvil: A: HCOOH al 0.1 % en H₂O: ACN (95:5), B: ACN; índice de fluidez: 1.5 ml/min; columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4.6 mm) 3.5 µm.

Método B: Fase móvil: A: NH₄HCO₃ 10 mM en agua, B: ACN; índice de fluidez: 1.2 ml/min; columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm), 3.5 µm.

Método C: Fase móvil: A: HCOOH al 0.1 % en agua: ACN (95:5), B: ACN; índice de fluidez: 1.5 ml/min; columna: ATLANTIS dC18 (50 x 4.6 mm), 5 µm.

- 30 Método D: Fase móvil: A: NH₄OAc 10 mM en agua, B: ACN; índice de fluidez: 1.2 ml/min; columna: Zorbax Extend C18 (50 x 4.6 mm) 5 µm.

Método E: Fase móvil: A: TFA al 0.1 % en agua: ACN (95:5), B: TFA al 0.1 % en ACN; índice de fluidez: 1.5 ml/min; columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm), 3.5 µm.

- 35 Método F: Fase móvil: A: TFA al 0.1 % en agua, B: TFA al 0.1 % en ACN; índice de fluidez: 0.8 ml/min; columna: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (50 x 2.1 mm), 1.8 µm.

Método G: Fase móvil: A: TFA al 0.1 % en agua, B: TFA al 0.1 % en ACN; índice de fluidez: 0.8 ml/min; columna: Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 µm.

UPLC:

Nombre del instrumento: waters Acquity Clase I

- 40 Método A: Fase móvil: A: HCOOH al 0.1 % en agua, B: HCOOH al 0.1 % en ACN; Índice de fluidez: 0.8 ml/min; Columna: Acquity UPLC HSS T3 (2.1 x 50) mm; 1.8 µm.

HPLC:

Nombre del instrumento: Instrumentos de la serie Agilent 1260 Infinity II como se muestra a continuación utilizando % con detección UV (maxplot).

- 45 Método A: Fase móvil: A: NH₄HCO₃ 10 mM en agua, B: ACN; índice de fluidez: 1.0 ml/min; columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 µm).

Método B: Fase móvil: A: TFA al 0.1 % en agua, B: TFA al 0.1 % en ACN; índice de fluidez: 2.0 ml/min; columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 µm).

Método C: Fase móvil: A: NH_4OAc 10 mM en agua mili-q, B: ACN; índice de fluidez: 1.0 ml/min; columna: Phenomenex Gemini C18 (150 x 4.6 mm, 3.0 μm).

Método D: Fase móvil: A: NH_4HCO_3 10 mM en agua mili-q, B: ACN; índice de fluidez: 1.0 ml/min; columna: X-Bridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μm).

5 SFC quiral:

Nombre del instrumento: PIC SFC 10 (analítico) (analítico)

La relación entre CO_2 y el cosolvente varía entre 60:40 y 80:20

Método A: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: YMC Amylose-SA (250 x 4.6 mm, 5 μm).

10 Método B: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm, 5 μm).

Método C: Fase móvil: amoniaco 20 mM en metanol; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: YMC Cellulose-SC (250 x 4.6 mm, 5 μm).

Método D: Fase móvil: metanol; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Lux A1 (250 x 4.6 mm, 5 μm).

15 Método E: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en metanol; índice de fluidez: 5 ml/min; columna: Lux C4.

Método F: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en metanol; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: YMC Cellulose-SC.

Método G: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en metanol; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Lux A1.

Método H: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Lux A1 (250 x 4.6 mm, 5 μm).

20 Método I: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en metanol; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Chiral CCS (250 x 4.6 mm, 5 μm).

Método J: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 5 ml/min; columna: YMC Cellulose-SC AD-H (250 x 4.6 mm, 5 μm).

25 Método K: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en metanol; índice de fluidez: 4 ml/min; columna: (R,R)-Whelk-01 (250 x 4.6 mm, 5 μm).

Método L: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Chiralcel OX-H (250 x 4.6 mm, 5 μm).

Método M: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 5 ml/min; columna: YMC Cellulose-SC (250 x 4.6 mm, 5 μm).

30 Método N: Fase móvil: metanol, índice de fluidez: 5 ml/min; columna: Chiralcel OX-H (250 x 4.6 mm, 5 μm).

Prep-HPLC:

Nombre del instrumento: Agilent 1290 Infinity II

Método A: Fase móvil: A: TFA al 0.1 % en agua; Fase móvil; B: TFA al 0.1 % en CAN; índice de fluidez: 2.0 ml/min; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μm).

35 Método B: Fase móvil: A: NH_4OAc 10 mM en agua; B: ACN; índice de fluidez: 35 ml/min; columna: x select C18 (30 x 150 mm, 5 μm).

Método C: Fase móvil: A: NH_4HCO_3 10 mM en agua; B: ACN; índice de fluidez: 1.0 ml/min; columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μm).

40 Método D: Fase móvil: A: HCOOH al 0.1 % en agua; B: ACN; índice de fluidez: 1.0 ml/min; columna: X-select C18 (30 x 150 mm, 5 μm).

SFC preparativo quiral:

Nombre del instrumento: PIC SFC 100 y PSC SFC 400

La relación entre CO_2 y cosolvente varía entre 60:40 y 80:20.

Método A: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: YMC Amylose-SA (250 x 30 mm, 5 µm).

Método B: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Chiralpak AD-H (250 x 30 mm, 5 µm).

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

Método D: Fase móvil: metanol; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Chiral CCS (250 x 30 mm, 5 µm).

Método E: Fase móvil: metanol; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Lux A1 (250 x 30 mm, 5 µm).

- 10 Método F: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Lux A1 (250 x 30 mm, 5 µm).

Método G: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en metanol; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Chiral CCS (250 x 30 mm, 5 µm).

Método H: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 5 ml/min; columna: YMC Amylose-SC (250 x 30 mm, 5 µm).

- 15 Método J: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en IPA; índice de fluidez: 3 ml/min; columna: Chiralcel OX-H (250 x 30 mm, 5 µm).

Método K: Fase móvil: isopropilamina al 0.5 % en metanol; índice de fluidez: 5 ml/min; columna: YMC Cellulose-SC (250 x 30 mm, 5 µm).

Método L: Fase móvil: metanol; índice de fluidez: 5 ml/min; columna: Chiralcel OX-H (250 x 30 mm, 5 µm).

- 20 HPLC preparativo quiral:

Nombre del instrumento: Agilent 1260 Infinity II

Método A: Fase móvil: A: TFA al 0.1 % en n-hexano; B: etanol; índice de fluidez: 15 ml/min; Columna: Chiralpak IA (250 x 19 mm, 5.0 µm).

Abreviaturas

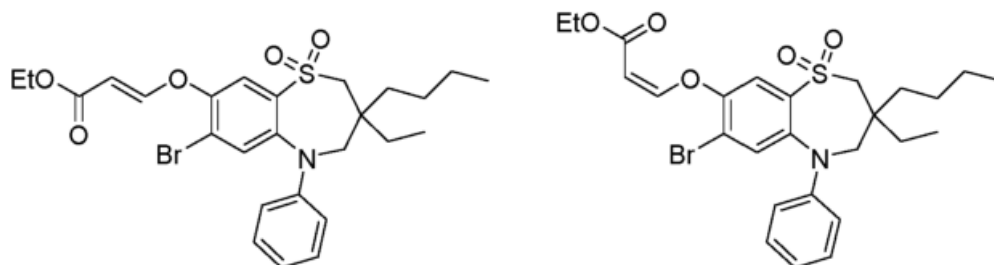
- 25 ACN acetonitrilo
DCM diclorometano
DMAP 4-dimetilaminopiridina
DMF dimetilformamida
IPA alcohol isopropílico
- 30 LCMS cromatografía líquida - espectrometría de masas
HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento
PE éter de petróleo
SFC cromatografía de fluidos supercríticos
TFA ácido trifluoroacético
- 35 THF tetrahidrofurano
TLC cromatografía de capa fina
UPLC cromatografía líquida de ultra rendimiento

La invención se describirá ahora mediante los siguientes ejemplos que no limitan la invención en ningún aspecto.

Ejemplos

- 40 Intermedio 1

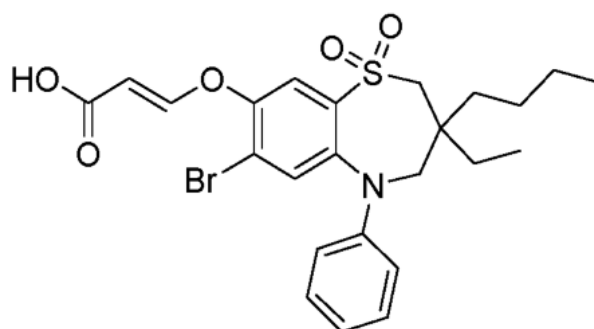
(E)-3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de etilo y (Z)-3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de etilo



- 5 A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (0.5 g, 1.1 mmol) en DMF seca (20 ml), se agregaron (E)-3-bromoacrilato de etilo (0.59 g, 3.3 mmol), carbonato de sodio (0.35 g, 3.3 mmol) y bromo de tetra-butil amonio (0.035 g, 0.1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 85-90 °C durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título crudo como una mezcla de los isómeros (E) y (Z) (relación 1:1). La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 8-9 %; Gel de sílice: 230-400 de malla) para producir la primera fracción de elución que corresponde al isómero (E) y la segunda fracción de elución que corresponde al isómero (Z).
- 10
- 15 Isómero (E): Rendimiento: 32 % (0.28 g, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.80 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.10-7.04 (m, 2H), 5.47 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 3H), 1.21 (t, J = 7.08 Hz, 3H), 1.12-0.98 (m, 4H), 0.74-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método A) 552.1 (M+ 2), Tr. 3.33 min, 97.8 % (Máx). Isómero (Z): Rendimiento: 41 % (0.23 g, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆): δ 7.60 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 3H), 7.07-7.03 (m, 2H), 5.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 1.51-1.29 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08-1.01 (m, 4H), 0.73-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método A) 552.1(M+ 2), Tr. 3.18 min, 98.2 % (Máx).
- 20

Intermedio 2

Ácido (E)-3-((7-Bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrílico



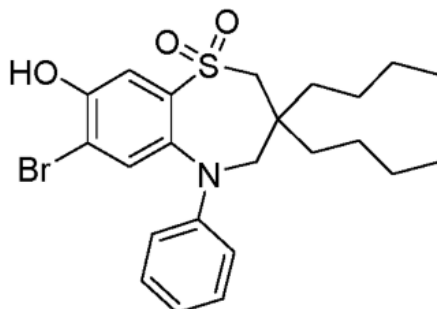
- 25 A una solución agitada de (E)-3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de etilo (Intermedio 1; 0.28 g, 0.48 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3 ml; 5:1), se agregó hidróxido de litio (0.04 g, 0.96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se acidificó con HCl diluido (1.5 N, 2 ml) y la parte acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), solución salina (15 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 2-3 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 60 % (150 mg, sólido blancuzco).
- 30
- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.29 (s, 1H), 7.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 5.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.52-1.34 (m, 4H), 1.08-

0.98 (m, 4H), 0.72-0.69 (m, 6H). LCMS: (Método A) 296.0 (M+H), Tr. 2.86 min, 95.59 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.03 min, 97.02 % (Máx).

Intermedio 3

1,1-dióxido de 7-Bromo-3,3-dibutil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

5

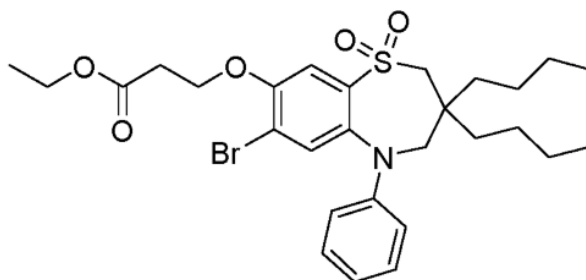


10 A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (2.0 g, 4.04 mmol) en DCM (20 ml) a -10 °C, se agregó BBr₃ (1M en DCM, 8.0 ml, 8.09 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con metanol (5 ml) y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10-15 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 83 % (1.6 g, sólido blancuzco).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.84 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.68 (bs, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.36-1.30 (m, 4H), 1.14-1.11 (m, 8H), 0.75 (t, J = 8.00 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 482.0 (M⁺+2), Tr. 3.15 min, 91.28 % (Máx).

Intermedio 4

3-((3,3-dibutil-7-bromo-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoato de etilo



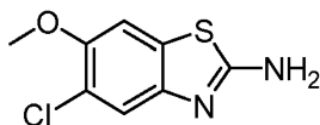
20 A una suspensión agitada de 1,1-dióxido 7-bromo-3,3-dibutil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 3; 1.5 g, 3.12 mmol) en acrilato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente, se agregó DMAP (0.04 g 0.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 100 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC, que indicó la conversión incompleta (~ 20 %) del material de partida. La mezcla de reacción luego se evaporó y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título crudo, que se envió a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 1.5 g (crudo, goma marrón).

25

LCMS: (Método C) 583.2 (M⁺+2), Tr. 3.59 min, 17.45 % (Máx).

Intermedio 5

5-Cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina

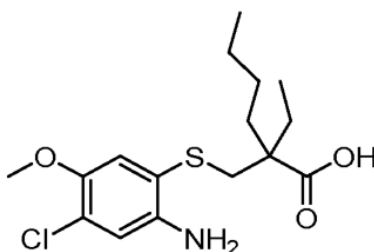


A una solución agitada de 3-cloro-4-metoxianilina (10 g, 63.4 mmol) en ácido acético (100 ml) a temperatura ambiente se agregó tiocianato de amonio (5.3 g, 69.8 mmol) y la mezcla luego se agitó durante 30 minutos. Se agregó en forma de gotas bromo (3.2 ml, 63.4 mmol) disuelto en ácido acético (20 ml) a la mezcla de reacción a 15 °C y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, el sólido obtenido se filtró, se lavó con ácido acético (20 ml) y luego se secó bajo vacío. El sólido luego se suspendió en agua (20 ml) y se basificó con solución de NaOH al 10 % a aproximadamente pH 10. El sólido se filtró, se lavó con agua (3 x 25 ml) y luego se secó bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 80 % (11 g, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.53 (s, 1H), 7.41 (bs, 2H), 7.36 (s, 1H), 3.82 (s, 3H). LCMS: (Método A) 215.0 (M⁺+H), Tr. 1.39 min, 97.22 % (Máx).

Intermedio 6

Ácido 2-(((2-Amino-4-cloro-5-metoxifenil)tio)metil)-2-etilhexanoico

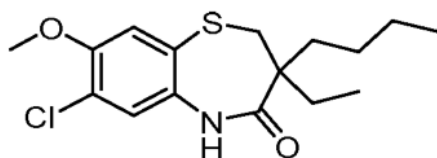


A una solución agitada de 5-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (Intermedio 5; 8 g, 0.037 mol) en agua (120 ml) se agregó KOH (34 g, 0.596 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 120 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó en forma de gotas ácido 2-(bromometil)-2-etilhexanoico (13.29 g, 0.0558 mol; disuelto en 40 ml de THF) y la mezcla luego se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl concentrado (pH ~2). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada luego se lavó con agua (30 ml) y solución salina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío para obtener el material crudo. El material crudo obtenido se envió como tal a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 21 g (crudo, goma marrón).

UPLC: (Método A) 345.8 (M⁺+H), Tr. 1.58 min, 90.21 % (Máx).

Intermedio 7

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

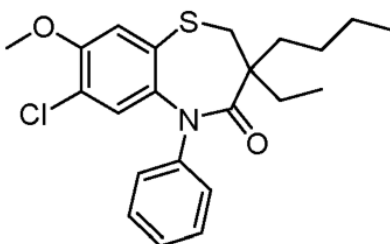


A una solución agitada de ácido 2-(((2-Amino-4-cloro-5-metoxifenil)tio)metil)-2-etilhexanoico (Intermedio 6; 21 g, 0.0607 mol) en EtOAc (130 ml) a 0 °C, se agregaron en forma de gotas trietilamina (12.26 g, 0.1214 mol) y solución de anhídrido 1-propanofosónico (EtOAc al 50 %; 23.16 g, 0.073 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por UPLC), se agregó agua (25 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10-12 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 55 % (11 g, sólido blancuzco).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.61 (s, 1H), 7.16 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.51-1.53 (m, 4H), 1.32-1.26 (m, 4H), 0.92-0.91 (m, 6H). LCMS: (Método A) 328.1 ($M^+ + H$), Tr. 2.60 min, 95.79 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.51 min, 97.62 % (Máx).

Intermedio 8

- 5 3-Butil-7-cloro-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

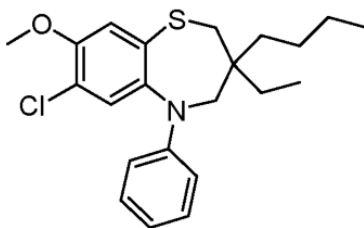


- 10 A una solución agitada de 3-butil-7-cloro-3-etil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 7; 11 g, 0.034 mol) en yodobenceno (110 ml) se agregaron yoduro de cobre (I) (0.640 g, 0.0034 mol) y K_2CO_3 (9.25 g, 0.067 mol) y la solución se purgó con nitrógeno durante 20 minutos para desgasificación. Luego se agregó Tris[2-(2-metoxietoxi) etil]amina (2.16 g, 0.0067 mol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 40 h a 135 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (25 ml). El filtrado se concentró bajo vacío para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 3-5 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 86 % (11.7 g, sólido marrón pálido).

15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.40-7.39 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 1.57-1.55 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 5H), 0.79 (t, J = 6.3 Hz, 7H). LCMS: (Método A) 404.1 ($M^+ + H$), Tr. 3.19 min, 98.20 % (Máx).

Intermedio 9

- 20 3-Butil-7-cloro-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

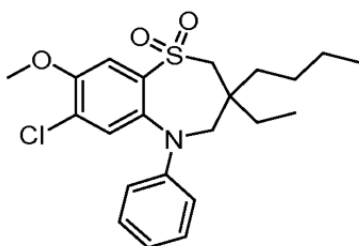


- 25 A una solución agitada de 3-butil-7-cloro-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 8; 11.7 g, 0.029 mol) en THF (110 ml) a 0 °C se agregó en forma de gotas dimetilsulfuro de borano (2M en THF; 73 ml, 0.144 mol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 40 horas a 75 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se apagó con metanol (50 ml). La solución resultante se calentó durante 2 horas a 65 °C, luego se enfrió a T.Amb. y se concentró bajo vacío. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 8-10 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 90 % (10.2 g, líquido incoloro).

- 30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.79 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 1.26-1.24 (m, 9H), 0.76-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método A) 390.2 ($M^+ + H$), Tr. 3.01 min, 99.61 % (Máx).

Intermedio 10

1,1-dióxido de 3-Butil-7-cloro-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

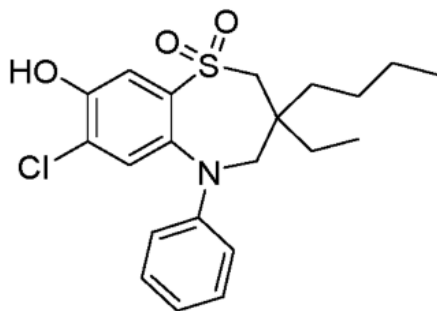


5 A una solución agitada de 3-butil-7-cloro-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 9; 10.2 g, 0.0261 mol) en 1,4-dioxano (100 ml) a temperatura ambiente se agregaron agua (100 ml) y oxona (81 g, 0.2615 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Büchner y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y solución salina (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10-12 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 56 % (6.2 g, sólido amarillento).

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.50 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07-7.04 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.52-1.37 (m, 8H), 0.77-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método A) 422.1 (M⁺+H), Tr. 3.18 min, 98.51 % (Máx).

Intermedio 11

1,1-dióxido de 3-Butil-7-cloro-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina



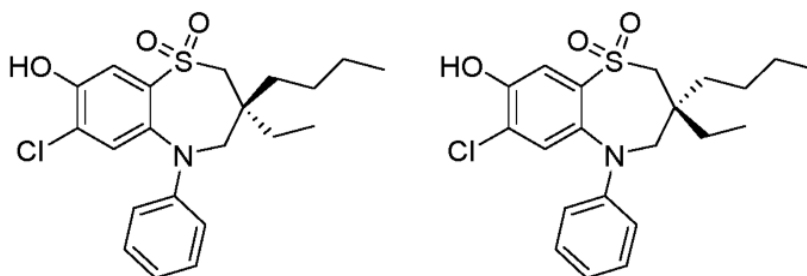
15 A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-7-cloro-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 10; 1.1 g, 2.60 mmol) en DCM (11 ml) a 0 °C se agregó BBr₃ (1M en DCM, 13.03 ml, 13.03 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), se agregó en forma de gotas metanol a 0 °C hasta que cesó la efervescencia. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 30-32 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 94 % (1.0 g, sólido blancuzco).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 1.51-1.34 (m, 4H), 1.12-1.02 (m, 4H), 0.77-0.72 (m, 6H). LCMS: (Método A) 408.2 (M⁺+H), Tr. 2.87 min, 93.25 % (Máx).

Separación de enantiómeros:

1,1-dióxido de (S)-3-butil-7-cloro-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de @-3-butil-7-cloro-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

30



5

Los dos enantiómeros de 1,1-dióxido de 3-butil-7-cloro-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina racémico (2.0 g, 4.9 mmol) se separaron mediante SFC quiral (método F). El material se concentró bajo 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.

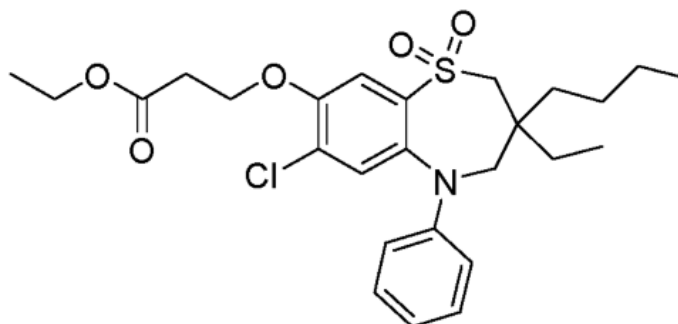
Enantiómero 1: Rendimiento: 45 % (900 mg, sólido blanco). LCMS: (Método A) 408.1 ($M^+ + H$), Tr. 2.86 min, 94.09 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.93 min, 96.49 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 3.32 min, 95.52 % (Máx). (AR.NO: B601758)

10

Enantiómero 2: Rendimiento: 45 % (900 mg, sólido blanco). LCMS: (Método A) 408.2 ($M^+ + H$), Tr. 2.88 min, 94.34 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.93 min, 94.42 % (Máx). Pureza quiral: (Método H) Tr. 4.32 min, 100 % (Máx).

Intermedio 12

3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoato de etilo



15

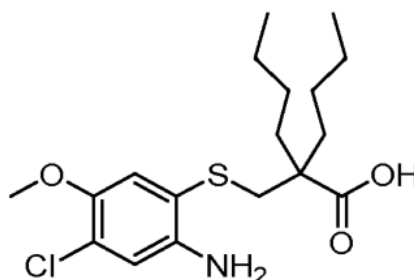
A una suspensión agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-7-cloro-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 11; 2.0 g, 4.91 mmol) en acrilato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente, se agregó DMAP (0.06 g 0.49 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 100 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC, que indicó la conversión incompleta (~ 25 %) del material de partida. La mezcla de reacción luego se evaporó y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título crudo, que se envió a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 3.0 g (crudo, goma marrón).

20

LCMS: (Método C) 510.1 ($M^+ + 2$), Tr. 3.23 min, 10 % (Máx).

Intermedio 13

Ácido 2-(((2-Amino-4-cloro-5-metoxifenil)tio)metil)-2-butilhexanoico

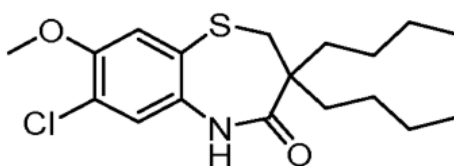


A una solución agitada de 5-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (Intermedio 5; 10 g, 0.046 mol) en agua (150 ml), se agregó KOH (40 g, 0.74 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 120 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Luego se agregó en forma de gotas ácido 2-(Bromometil)-2-butilhexanoico (12.33 g, 0.046 mol; disuelto en 50 ml de THF) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl concentrado (pH ~2). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada luego se lavó con agua (50 ml) y solución salina (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío para obtener el material crudo. El material crudo obtenido se envió como tal a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 18.1 g (crudo, goma marrón).

UPLC: (Método A) 374.9 (M⁺+H), Tr. 1.74 min, 44.37 % (Máx).

Intermedio 14

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

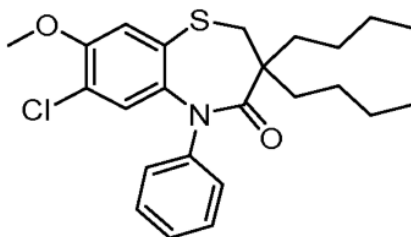


A una solución agitada de ácido 2-(((2-Amino-4-cloro-5-metoxifenil)tio)metil)-2-butilhexanoico (Intermedio 13; 18.1 g, 0.048 mol) en EtOAc (110 ml) a 0 °C, se agregaron en forma de gotas trietilamina (9.77 g, 0.096 mol) y solución de anhídrido 1-propanofosónico (EtOAc al 50 %) (18.47 g, 0.058 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por UPLC), se agregó agua (25 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10-12 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 28 % (4.78 g, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.60 (s, 1H), 7.16 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 1.59-1.43 (m, 4H), 1.24-1.17 (m, 8H), 0.76 (t, J = 4.0 Hz, 6H). LCMS: (Método A) 358.1 (M⁺+2), Tr. 3.10 min, 92.74 % (Máx).

Intermedio 15

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

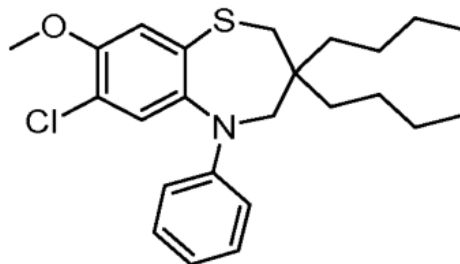


A una solución agitada de 3,3-dibutil-7-cloro-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 14; 4.78 g, 0.013 mol) en yodobenceno (40 ml) se agregaron yoduro de cobre (I) (0.25 g, 0.0013 mol) y K₂CO₃ (3.7 g, 0.026 mol) y la solución se purgó con nitrógeno durante 20 minutos para desgasificación. Luego se agregó Tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (0.86 g, 0.0026 mol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 40 horas a 135 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se concentró bajo vacío para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 3-5 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 70.6 % (4.1 g, sólido marrón pálido).

LCMS: (Método C) 434.1 (M⁺+2), Tr. 3.55 min, 96.03 % (Máx).

Intermedio 16

3,3-Dibutil-7-cloro-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

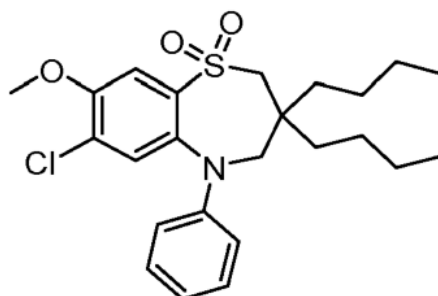


A una solución agitada de 3,3-dibutil-7-cloro-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 15, 4.1 g, 0.009 mol) en THF (40 ml) a 0 °C, se agregó en forma de gotas dimetilsulfuro de borano (1M en THF, 47 ml, 0.047 mol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 40 horas a 75 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se apagó con metanol (50 ml). La solución resultante se calentó durante 2 horas a 65 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 8-10 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 84 % (3.3 g, líquido incoloro).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.21 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.30-1.20 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 8H), 0.76 (t, J = 4.00 Hz, 6H).

Intermedio 17

1,1-dióxido de 3,3-Dibutil-7-cloro-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

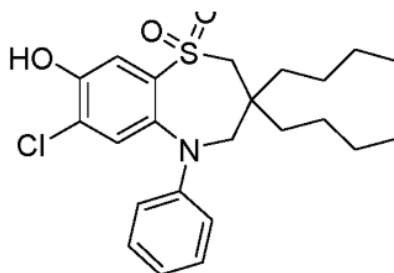


A una solución agitada de 3,3-dibutil-7-cloro-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 16; 3.3 g, 0.008 mol) en 1,4-dioxano (42 ml) a temperatura ambiente se agregaron agua (16 ml) y oxona (24.26 g, 0.08 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Büchner y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y solución salina (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10-12 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 68.7 % (2.4 g, sólido amarillento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.49 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (bs, 2H), 3.35 (s, 2H), 1.36-1.24 (m, 4H), 1.17-1.00 (m, 8H), 0.75 (t, J = 4.00 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 452.3 (M⁺+2), Tr. 3.53 min, 96.85 % (Máx).

Intermedio 18

1,1-dióxido de 3,3-Dibutil-7-cloro-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

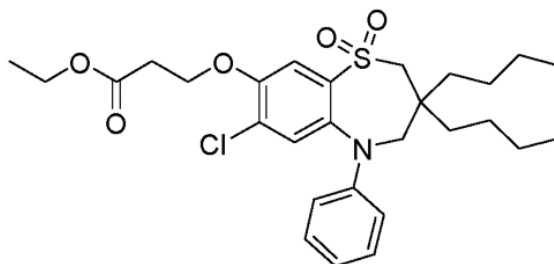


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-7-cloro-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 17; 1.5 g, 3.33 mmol) en DCM (10 ml), se agregó BBr_3 (1M en DCM, 6.6 ml, 6.66 mmol) a -10°C y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10-15 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 83 % (1.2 g, sólido blancuzco).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.79 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.65 (bs, 2H), 3.29 (s, 2H), 1.40-1.30 (m, 5H), 1.20-1.12 (m, 7H), 0.74 (t, $J = 4.0$ Hz, 6H). LCMS: (Método C) 438.1 ($\text{M}^+ + 2$), Tr. 3.1 min, 96.07 % (Máx).

Intermedio 19

3-((3,3-dibutil-7-cloro-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoato de etilo

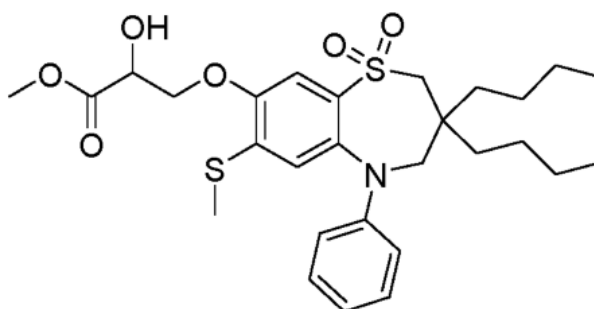


A una suspensión agitada de 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-7-cloro-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 18; 1.2 g, 2.75 mmol) en acrilato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente, se agregó DMAP (30 mg, 0.27 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 100°C . El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC, que indicó la conversión incompleta (~20 %) del material de partida. La mezcla de reacción luego se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título crudo, que se envió a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 1 g (crudo, goma marrón).

LCMS: (Método C) 537.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Tr. 3.55 min, 12.14 % (Máx).

Intermedio 20

3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo

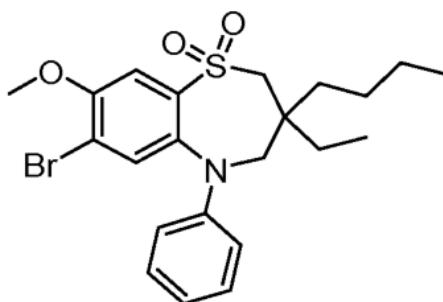


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (0.5 g, 0.001 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente, se agregaron Cs_2CO_3 (0.73 g, 0.002 mmol) y oxirano-2-carboxilato de metilo (0.170 g, 0.002 mmol) y la mezcla de reacción luego se agitó durante 16 horas a 70 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC, que indicó la conversión incompleta del material de partida y formación de producto de eliminación. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para producir el material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 25 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 8 % (50 mg, goma marrón).

LCMS: (Método E) 550.2 (M^+H), Tr. 2.79 min y 532.2 (M^+H), Tr. 2.96 min, 88.39 % (Máx).

Intermedio 21

1,1-dióxido de 7-Bromo-3-butil-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

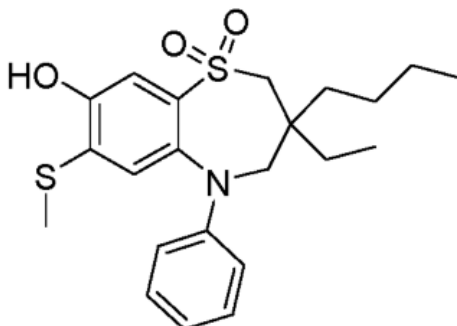


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (1.0 g, 2 mmol) en DMF seca (15 ml) a 0° C, se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (0.09 mg, 2.40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Luego se agregó yoduro de metilo (0.4 ml, 6 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua enfriada con hielo (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), solución salina (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se envió a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 96 % (900 mg, crudo, sólido gomoso marrón).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.45 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 2H), 6.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.51 - 0.90 (m, 8H), 0.80 - 0.72 (m, 6H). LCMS: (Método A) 468.1 ($\text{M}+2$), Tr. 3.21 min, 96.82 % (Máx).

Intermedio 22

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



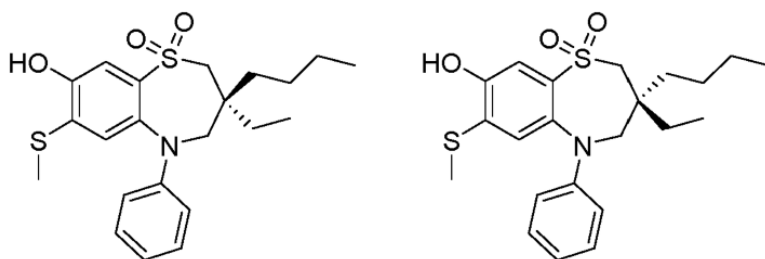
A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 21; 0.9 g, 1.90 mmol) en DMF seca (15 ml), se agregó tiometóxido de sodio (687 mg, 9.5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se apagó con agua enfriada con hielo (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), solución salina (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía

en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10-15 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 93 % (750 mg, sólido marrón pálido).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.16 - 7.12 (m, 3H), 6.85 - 6.83 (m, 2H), 6.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.70 - 1.08 (m, 8H), 0.80 - 0.74 (m, 6H). UPLC: (Método A) 420.5 (M+H), Tr. 1.86 min, 91.84 % (Máx).

Intermedio 23

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



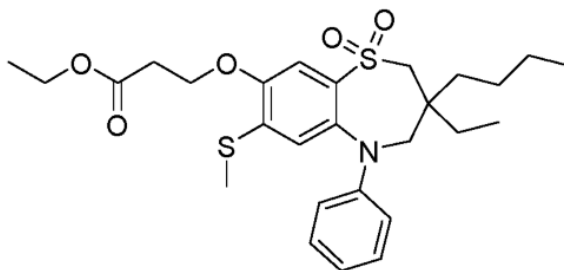
Los dos enantiómeros de 1,1-dióxido 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina racémico (Intermedio 22) se separaron mediante SFC quiral (método F). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Enantiómero 1: Rendimiento: 44 % (3.1 g, sólido marrón pálido). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.65 (bs, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 4H), 0.80-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método E) 419.9 (M $^+$ +H), Tr. 3.04 min, 95.84 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.93 min, 96.07 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 3.58 min, 99.19 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 42 % (3.0 g, sólido marrón pálido). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.52 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 6.78 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.64 (bs, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 3H), 1.20-0.95 (m, 4H), 0.85-0.65 (m, 6H). LCMS: (Método E) 419.9 (M $^+$ +H), Tr. 3.04 min, 97.11 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.93 min, 98.25 % (Máx). Pureza quiral: (Método H) Tr. 5.03 min, 98.68 % (Máx).

Intermedio 24

3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoato de etilo

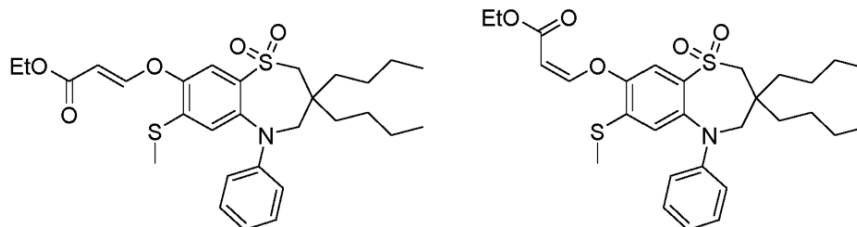


A una suspensión agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 22; 1.0 g, 2.38 mmol) en acrilato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente, se agregó DMAP (30 mg, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 100 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC, que indicó la conversión incompleta (~30 %) del material de partida. La mezcla de reacción luego se evaporó y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título crudo, que se envió a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 1.3 g (crudo, goma marrón).

LCMS: (Método E) 520.2 (M $^+$ +H), Tr. 6.18 min, 29.31 % (Máx).

Intermedio 25

(E)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de etilo y (Z)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de etilo

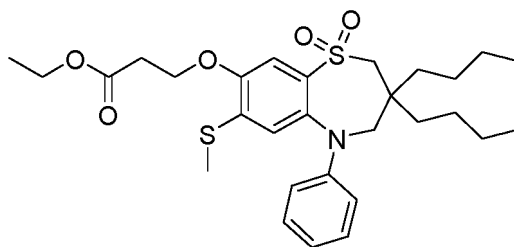


5 A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (4 g, 8.93 mmol) en DMF seca (50 ml), se agregaron (E)-3-bromoacrilato de etilo (2.4 g, 13.4 mmol), carbonato de potasio (2.46 g, 17.87 mmol) y bromuro de tetra-butil amonio (0.287 g, 0.89 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la
10 mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título como una mezcla de los isómeros (E) y (Z) (relación 1.7:1). Esta mezcla se separó mediante Prep-HPLC (método A) para producir la primera fracción de elución que corresponde al isómero (Z) y la segunda fracción de elución que corresponde al isómero (E), con 73 % de rendimiento general.

15 Isómero (E): Rendimiento: 39 % (1.9 g, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.75 (bs, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.40-1.31 (m, 4H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.75-0.73 (m, 6H). LCMS: (Método C) 546.1 (M+H), Tr. 3.47 min, 97.89 % (Máx) Isómero (Z): Rendimiento: 34 % (1.65 g, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.47 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.75 (bs, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.10-0.98 (m, 8H), 0.76-0.73 (m, 6H). LCMS: (Método C) 546.1 (M+H), Tr. 3.34 min, 98.32 % (Máx).

Intermedio 26

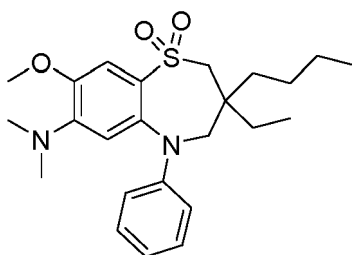
3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoato de etilo



25 A una solución agitada de una mezcla de (E)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de etilo y (Z)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilato de etilo (Intermedio 25; 2.8 g, 0.51 mmol) en EtOAc (15 ml), se agregaron Pd/C (0.56 g, 52.6 mmol) y AcOH (0.1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno en una
30 miniclave (bajo 2.5-3.0 kg de presión) durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (2 x 15 ml). El filtrado combinado se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 64 % (1.8 g, sólido blancuzco).

Intermedio 27

35 1,1-dióxido de 3-Butil-7-(dimetilamino)-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

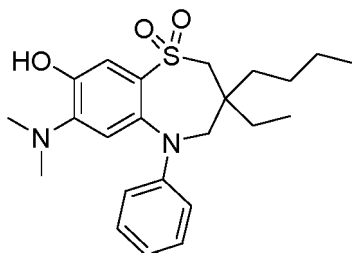


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butyl-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 21, 3 g, 6.43 mmol) en tolueno (10 ml), se agregó Cs_2CO_3 (5.2 g, 16.1 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos con N_2 . Luego se agregaron dimetilamina (2M en THF, 6.4 ml, 12.8 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.04 g, 0.16 mmol) seguida por X-Phos (0.08 g, 0.16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 90 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (100 ml). La parte orgánica combinada se concentró bajo vacío y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 13-15 %, gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 26 % (0.7 g, goma amarilla).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.28 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (bs, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 4H), 0.85-0.75 (m, 6H). LCMS: (Método A) 431.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Tr. 3.19 min, 83.34 % (Máx).

Intermedio 28

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

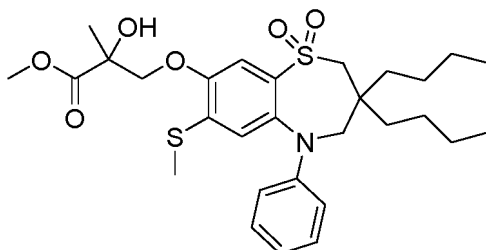


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-Butil-7-(dimetilamino)-3-etil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 27; 1.9 g, 4.41 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente, se agregó tiometóxido de sodio (1.54 g, 22.06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y solución salina (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío para producir el compuesto crudo que se envió como tal a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 1.8 g (crudo, goma marrón).

LCMS: (Método E) 417.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Tr. 2.11 min, 55.04 % (Máx).

Intermedio 29

3-((3,3-dibutyl-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo

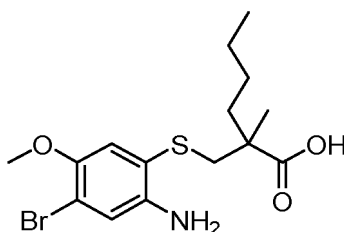


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (500 mg, 1.11 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (5 ml), se agregaron Cs_2CO_3 (723 mg, 2.23 mmol) y 2-metil-glicidato de metilo (260 mg, 2.23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 5 ml) y se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 40 % (250 mg, goma blanca).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.29 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 5H), 3.26 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.42-1.35 (m, 5H), 1.34-1.25 (m, 2H), 1.24-1.05 (m, 8H), 0.77-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método A) 564.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Tr. 3.15 min, 99.13 % (Máx).

Intermedio 30

Ácido 2-(((2-Amino-4-bromo-5-metoxifenil)tio)metil)-2-metilhexanoico

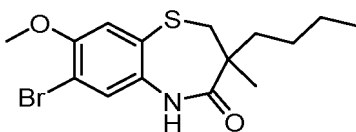


A una solución agitada de 5-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (63 g, 0.243 mol) en agua (630 ml), se agregó KOH (218.2 g, 3.89 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 120 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Luego se agregó en forma de gotas una solución de ácido 2-(bromometil)-2-metilhexanoico (70.5 g, 6.31 mol) en THF (210 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl conc. (pH ~2). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 350 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (150 ml) y solución salina (150 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo vacío. El crudo resultante se envió como tal a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 75 g (crudo, goma marrón).

LCMS: (Método A) 376.1 (M^+), 378.0 ($\text{M}^+ + 2$), Tr. 2.44 min, 92.97 % (Máx).

Intermedio 31

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

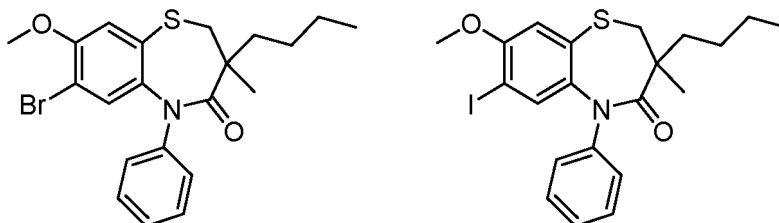


A una solución agitada de ácido 2-(((2-Amino-4-bromo-5-metoxifenil)tio)metil)-2-metilhexanoico (Intermedio 30; 75.0 g, 0.199 mol) en EtOAc (750 ml) a 0 °C, se agregaron en forma de gotas trietilamina (60.4 g, 0.59 mol) y solución de anhídrido 1-propanofosónico (50 % en EtOAc, 95.1 g, 0.29 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se apagó con agua (150 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (150 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10-12 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 63 % (45 g, sólido blancuzco).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.62 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 1.46-1.44 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.17-1.14 (m, 4H), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 360.0 ($\text{M}^+ + 2$), Tr. 2.64 min, 97.14 % (Máx).

Intermedio 32

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

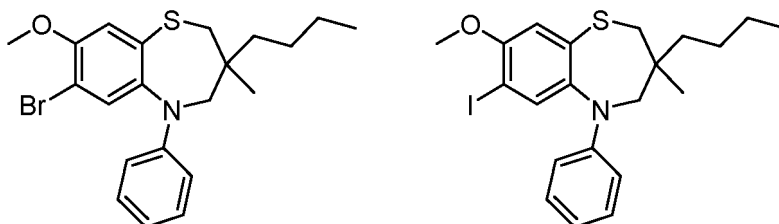


A una solución agitada de 7-bromo-3-butyl-8-metoxi-3-metil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 31; 45 g, 0.12 mol) en yodobenceno (225 ml), se agregaron yoduro de cobre (I) (2.4 g, 0.012 mol) y K_2CO_3 (34.6 g, 0.251 mol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos para desgasificación. Luego se agregó tris[2-(2-metoxietoxi) etil]amina (8.11 g, 0.025 mol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 40 horas a 135 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante recristalización con MeOH para producir los compuestos del título. Rendimiento: 88 % (47.5 g, sólido blancuzco).

LCMS: (Método E) 434.1 (M⁺) para el compuesto sustituido con 7-bromo y 482.1 (M⁺+H) para el compuesto sustituido con 7-yodo, Tr. 3.23 min, 99.31 % (combinado para los compuestos sustituidos con bromo yodo.) (Máx).

Intermedio 33

7-Bromo-3-butyl-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3-butyl-7-yodo-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

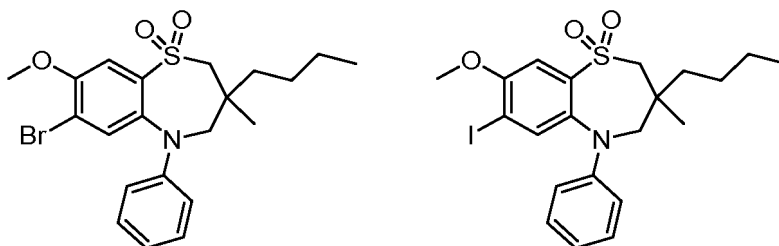


A una solución agitada de una mezcla de 7-bromo-3-butyl-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y 3-butyl-7-yodo-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 32; 47.5 g, 0.109 mol) en THF (475 ml) a 0 °C, se agregó en forma de gotas dimetilsulfuro de borano (1M en THF, 82 ml, 0.16 mol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 40 horas a 75 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por UPLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se apagó con metanol (475 ml). La solución resultante se calentó durante 2 horas a 65 °C, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 8-10 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 46 g (crudo, líquido incoloro).

LCMS: (Método E) 421.8 (M⁺+2H), 467.8 (M⁺+H) Tr. 3.62 min, 54.71 % (Máx).

Intermedio 34

1,1-dióxido de 7-Bromo-3-butyl-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3-butyl-7-yodo-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

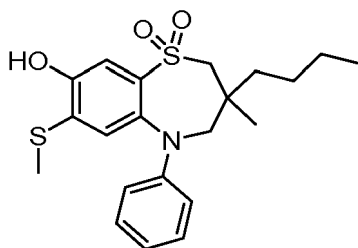


A una solución agitada de una mezcla de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3-butil-7-yodo-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 33; 23 g, 0.05 mol) en ácido acético (230 ml) se agregaron tungstato de sodio (2.3 g, 10 % p/p) y H₂O₂ (30 % en agua, 18.6 ml, 0.16 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (150 ml) y solución salina (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10-12 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 72 % (18 g, sólido amarillento).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.47 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 4H), 1.10-1.06 (m, 3H), 0.78 (t, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (Método E) 454.1 (M⁺+2H) para el compuesto sustituido con 7-bromo y 500.1 (M⁺+H) para el compuesto sustituido con 7 yodo, Tr. 3.25 min, 92.56 % (Máx).

Intermedio 35

- 15 1,1-dióxido de 3-Butil-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

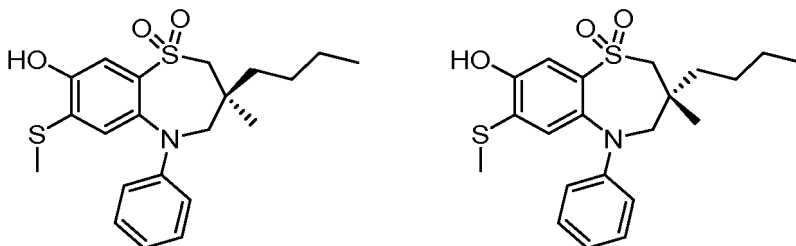


- 20 A una solución agitada de una mezcla de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3-butil-7-yodo-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 34; 31 g, 0.07 mol) en DMF (310 ml), se agregó tiometóxido de sodio (24.01 g 0.34 mol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 65 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua (150 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante recristalización con MeOH para producir el compuesto del título. Rendimiento: 83 % (23 g, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.60 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.47-1.29 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 4H), 1.18-1.12 (m, 3H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método E) 406.2 (M⁺+H), Tr. 2.98 min, 95.07 % (Máx).

Separación de enantiómeros:

- 30 1,1-dióxido de (S)-3-butil-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de (R)-3-butil-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina



- 35 Los dos enantiómeros de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina racémico (2.9 g, 0.01 mol) se separaron mediante SFC quiral (método M). El material se concentró bajo 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.

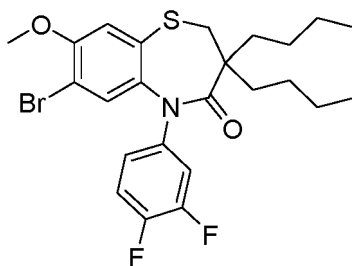
Enantiómero 1: Rendimiento: 41 % (1.2 g, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.51 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77-6.73 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.46-1.31

(m, 2H), 1.29-1.12 (m, 4H), 1.06-1.01 (m, 3H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 406.1 (M⁺+H), Tr. 2.72 min, 97.0 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.61 min, 97.78 % (Máx). SFC quiral: (Método M) Tr. 2.36 min, 98.75 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 38 % (1.1 g, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.57 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.77-6.73 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.48-1.31 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 4H), 1.12-1.01 (m, 3H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método A) 406.2 (M⁺+H), Tr. 2.85 min, 99.57 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.61 min, 99.83 % (Máx). SFC quiral: (Método M) Tr. 3.58 min, 100 % (Máx).

Intermedio 36

7-bromo-3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

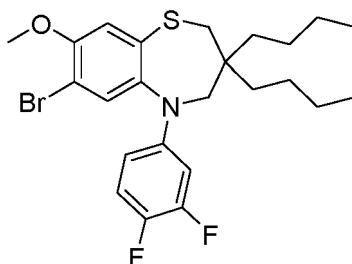


A una solución agitada de 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (3.0 g, 0.007 mol) en 4-bromo-1,2-difluorobenceno (5 ml), se agregaron yoduro de cobre (I) (0.286 mg, 0.0015 mol) y K₂CO₃ (2.07 g, 0.015 mol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno 20 minutos para desgasificación. Luego se agregó tris[2-(2-metoxietoxi) etil]amina (0.242 ml, 0.00075 mol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 16 horas a 130 °C. Después de la finalización de la reacción (monitoreada por UPLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con agua (50 ml) y solución salina (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 8-10 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 74 % (2.8 g, sólido marrón pálido).

LCMS: (Método E) 512.1 (M⁺), Tr. 3.07 min, 85 % (Máx).

Intermedio 37

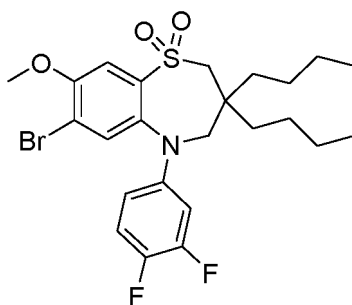
7-bromo-3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina



A una solución agitada de 7-bromo-3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 36; 2.8 g, 0.0054 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C, se agregó en forma de gotas dimetilsulfuro de borano (2M en THF; 8 ml, 0.016 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas a 60 °C. Después de la finalización de la reacción (monitoreada por UPLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se apagó con metanol (10 ml) y luego se calentó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción resultante luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío para producir el crudo. El crudo resultante se envió como tal a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 1.49 g (crudo, líquido incoloro).

Intermedio 38

1,1-dióxido de 7-bromo-3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

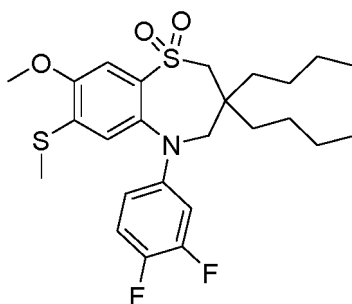


5 A una solución agitada de 7-bromo-3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 37; 1.49 g, 0.01 mmol) en THF (75 ml) y se agregó agua (7.5 ml), oxona (38.3 g, 0.13 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción luego se agitó durante 24 horas a esa temperatura. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Büchner y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y solución salina (25 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10-12 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 62 % (1 g, sólido blancuzco).

10 LCMS: (Método A) 532.0 (M⁺+2), Tr. 3.31 min, 93.84 % (Máx).

Intermedio 39

1,1-dióxido de 3,3-dibutil-S-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

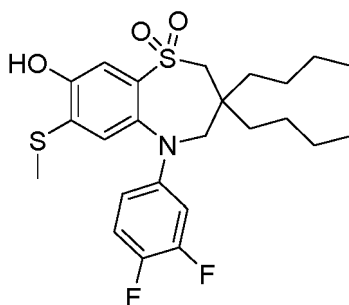


15 A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 38; 500 mg, 0.9757 mmol) en DMF (5 ml), se agregó tiometóxido de sodio (102 mg, 1.46 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 2 horas a 60 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), se agregó agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 18 - EtOAc/PE al 20 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 82 % (0.45 g, sólido blancuzco).

LCMS: (Método E) 498.2 (M⁺+H), Tr. 3.57 min, 90.72 % (Máx).

Intermedio 40

25 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

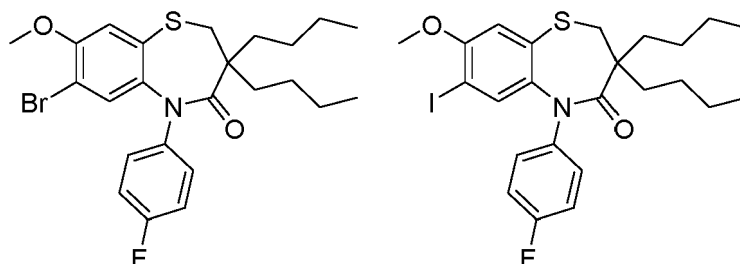


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 39; 450 mg, 0.9042 mmol) en DCM (5 ml), se agregó BBr_3 (1M en DCM; 3 ml, 2.712 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), se agregó en forma de gotas metanol (10 ml) a 0 °C hasta que cesó la efervescencia. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (10 ml), y la capa de DCM se lavó con agua (2 x 10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc al 100 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 91 % (0.4 g, sólido blancuzco).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.63 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 3.62 (bs, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.40-1.34 (m, 4H), 1.15-1.05 (m, 8H), 0.79 (t, $J = 6.80$ Hz, 6H). LCMS: (Método A) 484.2 (M^+H), Tr. 2.97 min, 94 % (Máx).

Intermedio 41

7-bromo-3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y 3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

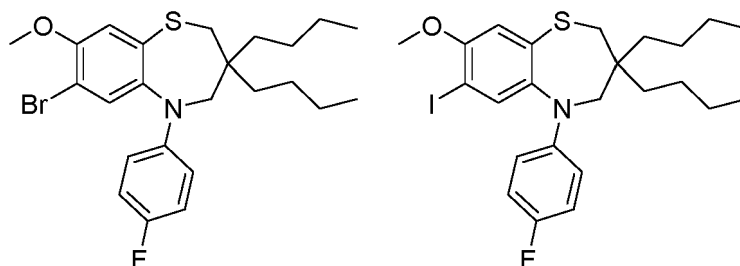


A una solución agitada de una mezcla de 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (3 g, 7.49 mmol) en 4-fluoroyodobenceno (30 ml), se agregaron yoduro de cobre (I) (0.14 g, 0.74 mmol) y K_2CO_3 (2.07 g, 14.9 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 20 minutos para desgasificación. Luego se agregó tris[2-(2-metoxietoxi) etil]amina (0.49 g, 1.49 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 16 horas a 135 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (25 ml). El filtrado se lavó con agua (15 ml) y solución salina (15 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 20 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 95 % (3.5 g, sólido amarillo pálido).

LCMS: (Método E) 494.0 (M^+) para el compuesto sustituido con 7-bromo y 541.9 (M^+H) para el compuesto sustituido con 7-yodo, Tr. 3.50 min, 96.61 % (Máx).

Intermedio 42

7-bromo-3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

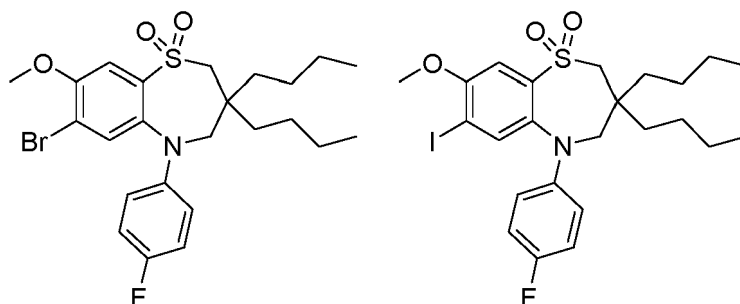


A una solución agitada de una mezcla de 7-bromo-3,3-dibutyl-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y 3,3-dibutyl-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 41; 3.5 g, 7.07 mmol) en THF (35 ml) a 0 °C, se agregó en forma de gotas dimetilsulfuro de borano (2M en THF; 5.3 ml, 10.61 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas a 65 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se apagó con metanol (10 ml) y se calentó durante 2 horas a 65 °C. La mezcla de reacción resultante luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo vacío y el residuo se sometió a partición entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y solución salina (25 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío para producir el crudo. El crudo resultante se envió como tal a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 3.6 g (crudo, goma amarilla pálida).

LCMS: (Método E) 482.0 (M⁺+2H) para el compuesto sustituido con 7-bromo y 527.9 (M⁺+H) para el compuesto sustituido con 7-yodo, Tr. 3.86 min, 81.04 % (combinado para los compuestos sustituidos de bromo y yodo) (Máx).

Intermedio 43

1,1-dióxido de 7-bromo-3,3-dibutyl-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3,3-dibutyl-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

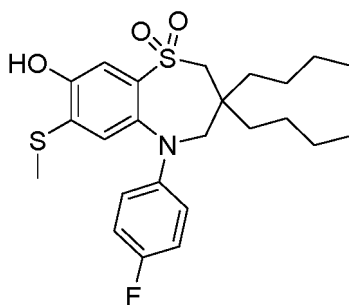


A una solución agitada de una mezcla de 7-bromo-3,3-dibutyl-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3,3-dibutyl-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 42; 3.6 g, 7.49 mmol) en ácido acético (36 ml), se agregaron tungstato de sodio (360 mg, 0.01 mmol) y peróxido de hidrógeno (30 % en H₂O; 2.6 ml, 22.47 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Büchner y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y solución salina (25 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 12 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 79 % (3.4 g, sólido blancuzco).

LCMS: ((Método A) 512.2 (M⁺+H) para el compuesto sustituido con 7-bromo y 560.2 (M⁺+H) para el compuesto sustituido con 7-yodo; Tr. 3.40 min, 70.63 % (Máx).

Intermedio 44

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

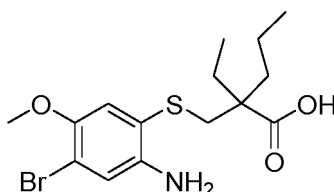


A una solución agitada de una mezcla de 1,1-dióxido de 7-bromo-3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1,5- benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1,5- benzotiazepina (Intermedio 43; 1.6 g, 3.12 mmol) en DMF (16 ml), se agregó tiometóxido de sodio (1.09 g, 15.6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 65 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 30 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 90 % (1.3 g, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.48 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.36-1.33 (m, 4H), 1.12-1.03 (m, 8H), 0.79-0.77 (m, 6H). LCMS: (Método E) 466.0 (M⁺+H), Tr. 3.23 min, 88.86 % (Máx).

Intermedio 45

Ácido 2-(((2-Amino-4-bromo-5-metoxifenil)tio)metil)-2-etilpentanoico

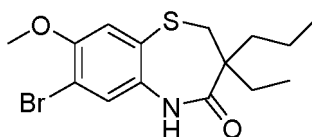


A una solución de 5-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (20 g, 77.2 mmol) en agua (200 ml) se agregaron KOH (69.1 g, 123 mmol) y Na₂SO₃ (9.7 g, 77.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 120 °C. La mezcla de reacción luego se enfrió a 10 °C. Una solución de ácido 2-(bromometil)-2-etilpentanoico (26 g, 115 mmol) en THF (30 ml) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 60 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl conc., se acidificó y luego se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (150 ml) y solución salina (150 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró para producir el compuesto del título. Rendimiento: 30 g (crudo, líquido púrpura).

LCMS: (Método E) 377.8 (M⁺+2), Tr. 2.60 min, 77.37 % (Máx).

Intermedio 46

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



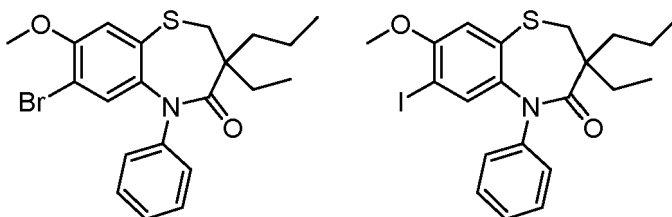
A una solución de ácido 2-(((2-Amino-4-bromo-5-metoxifenil)tio)metil)-2-etilpentanoico (Intermedio 45; 30 g, 80 mmol) en DCM (200 ml), se agregó trietilamina (21.5 ml, 159 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. solución de anhídrido 1-propanofosfónico (50 % en EtOAc; 50.8 g, 159 mmol) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua enfriada con hielo (25 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (100 ml) y solución salina (100 ml) y se secó sobre

Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró, se concentró bajo vacío y el residuo obtenido se trituró con metanol frío. El sólido precipitado se filtró y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 32 % (9 g, sólido gris).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.63 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 1.73-1.40 (m, 4H), 1.24-1.16 (m, 2H), 0.84-0.76 (m, 6H). LCMS: (Método E) 357.8 (M⁺), Tr. 2.83 min, 99.18 % (Máx).

Intermedio 47

7-Bromo-3-etil-8-metoxi-5-fenil-3-propil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y 3-etil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-3-propil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

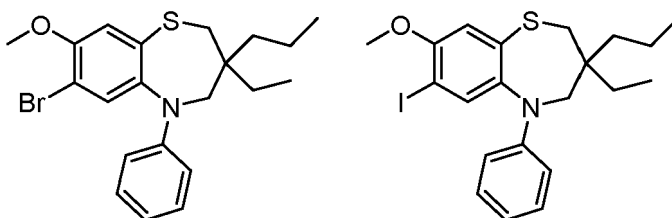


A una solución de 7-bromo-3-etil-8-metoxi-3-propil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 46; 9 g, 25.1 mmol) en yodobenceno (90 ml), se agregaron K₂CO₃ (3.81 g, 27.62 mmol), tris[2-(2-metoxietoxi)etil] amina (1.62 g, 5.02 mmol) y CuI (0.48 g, 2.51 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 135 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua enfriada con hielo (25 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (100 ml) y solución salina (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se trituró con éter de petróleo para producir el compuesto del título. Rendimiento: 64 % (7 g, sólido amarillo pálido).

LCMS: (Método B) 434.0 (M⁺+H), para el compuesto sustituido con 7-bromo Tr. 14.82 min, 37.52 % (Máx) y 482.0 (M⁺+H), para el compuesto sustituido con 7-yodo Tr. 15.04 min, 57.75 % (Máx).

Intermedio 48

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

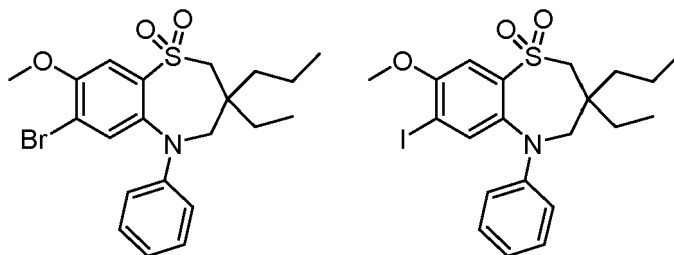


A una solución agitada de una mezcla de 7-bromo-3-etil-8-metoxi-5-fenil-3-propil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y 3-etil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-3-propil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 47; 7.0 g, 16.12 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C, se agregó dimetilsulfuro de borano (1M en THF; 48.38 ml, 48.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 70 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se agregó metanol (150 ml) y la mezcla se calentó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se sometió a partición entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (100 ml) y solución salina (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se envió como tal a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 7.5 g (crudo, pale goma marrón).

LCMS: (Método E) 419.8 (M⁺+H) para el compuesto sustituido con 7-bromo & 467.8 (M⁺+H) para el compuesto sustituido con 7-yodo; Tr. 3.77 min, 80.10 % (Máx).

Intermedio 49

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

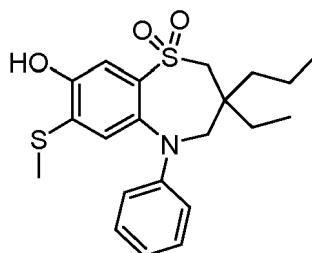


A una solución de una mezcla de 7-bromo-3-etil-8-metoxi-5-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3-etil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 48; 7.5 g, 17.83 mmol) en THF (60 ml) y agua (30 ml), se agregó oxona (27.4 g, 89.19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (100 ml) y solución salina (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 13 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 62 % (5 g, sólido marrón pálido).

LCMS: (Método E) 452.9 (M⁺+H) para el compuesto sustituido con 7-bromo y 499.7 (M⁺+H) para el compuesto sustituido con 7-yodo, Tr. 3.24 min, 96.49 % (Máx).

Intermedio 50

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

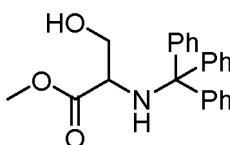


A una solución de una mezcla de 1,1-dióxido de 7-Bromo-3-etil-8-metoxi-5-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3-etil-7-yodo-8-metoxi-5-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 49; 1 g, 2.00 mmol) en DMF (5 ml), se agregó tiometóxido de sodio (0.78 g, 1.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 100 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua enfriada con hielo (25 ml) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (10 ml) y luego solución salina (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 30 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 61 % (0.49 g, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.64 (bs, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.57-1.55 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 3H), 1.31-1.18 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método E) 406.2 (M⁺+H), Tr. 2.93 min, 95.46 % (Máx).

Intermedio 51

Tritilserinato de metilo



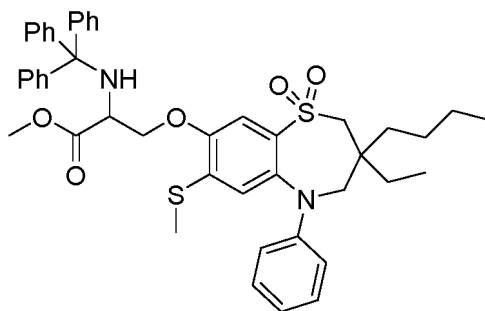
A una solución agitada de clorhidrato de metil serinato (0.65 g, 0.5 mmol) en DCM (10 ml), se agregó trietilamina (2 ml, 1.50 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Luego se agregó cloruro de tritilo (1.67 g, 0.6 mmol) y la mezcla

de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 7 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 33 % (0.7 g, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.50 (m, 6H), 7.32-7.27 (m, 6H), 7.24-7.20 (m, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.00 (bs, 1H), 2.33 (bs, 1H).

Intermedio 52

- 10 O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-N-tritilserinato de metilo

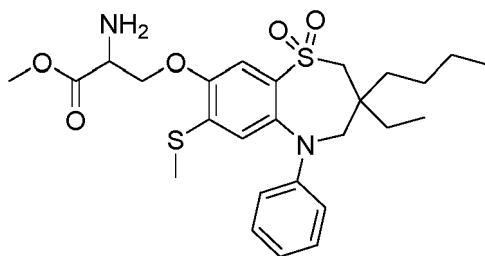


- 15 A una solución agitada de 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 22; 470 mg, 1.12 mmol) en tolueno (10 ml) a 0 °C, se agregaron trifenilfosfina (653 mg, 2.24 mmol) y tritilserinato de metilo (Intermedio 51; 504 mg, 2.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Luego se agregó en forma de gotas azodicarboxilato de diisopropilo (452 mg, 2.24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 horas a 90 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo obtenido 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 agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró, se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 8 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 41 % (350 mg, sólido amarillo pálido).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.48-7.45 (m, 6H), 7.33-7.29 (m, 7H), 7.23-7.20 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.81-3.55 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.23-0.95 (m, 4H), 0.84-0.73 (m, 6H).

Intermedio 53

- O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)serinato de metilo

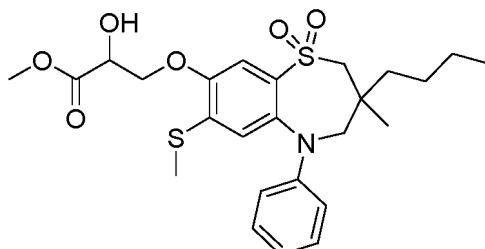


- 30 A una solución agitada de O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-N-tritilserinato de metilo (Intermedio 52; 340 mg, 0.44 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, TFA (152 mg, 1.33 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título. El material crudo resultante se envió como tal a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 170 mg (crudo, sólido blancuzco).

LCMS: (Método E) 521.2 (M⁺+H), Tr. 2.40 min, 37.79 % (Máx).

Intermedio 54

3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo

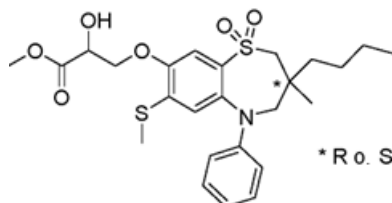


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 35; 300 mg, 0.74 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron Cs₂CO₃ (482 mg, 1.47 mmol) y 2-metilglicidato de metilo (227 mg, 2.21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Después de la conversión de ~70 % del material de partida (monitorizado por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 5 ml) y se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 45 % (170 mg, goma amarilla pálida).

LCMS: (Método E) 508.0 (M⁺+H), Tr. 2.91 min, 97.36 % (Máx).

Intermedio 55

3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo

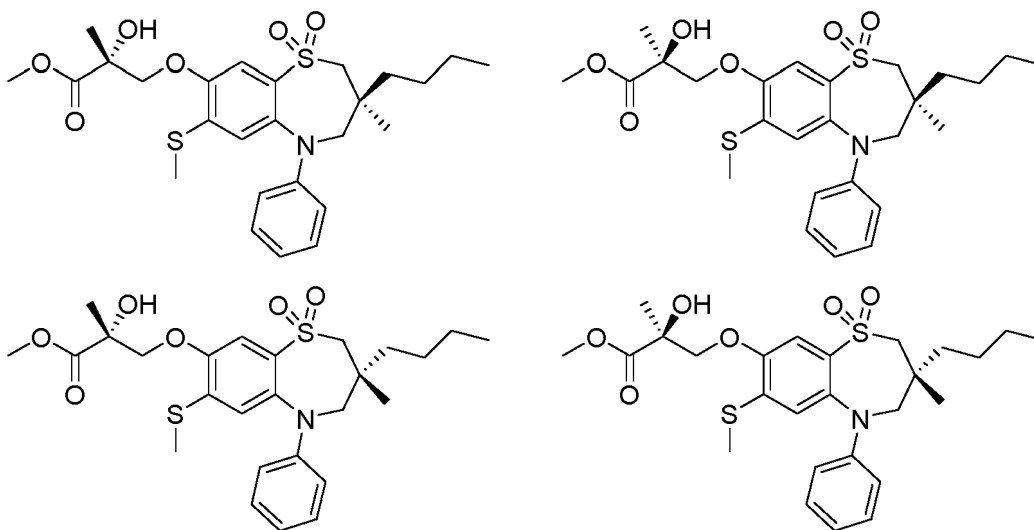


A una solución agitada del enantiómero 1 de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 35; 300 mg, 0.74 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron Cs₂CO₃ (482 mg, 1.47 mmol) y glicidato de metil-2-metilo (227 mg, 2.21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 5 ml) y se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc PE al 40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir una mezcla de diastereómeros 1 y 2 del compuesto del título. Rendimiento: 53 % (200 mg, goma amarilla pálida).

LCMS: (Método E) 508.2 (M⁺+H), Tr. 2.92 min, 97.98 % (Máx).

Intermedio 56

3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (diastereómeros individuales)



Diastereómeros 1 y 2

A una solución agitada del enantiómero 1 de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 35; 230 mg, 0.56 mmol) en DMF (2.5 ml), se agregó Cs_2CO_3 (0.37 g, 1.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-metiloxirano-2-carboxilato de metilo (0.19 g, 1.70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 10 ml) y se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y solución salina (15 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 25 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 84 % (250 mg, goma rosada).

LCMS: (Método E) 522.2 (M^+H), Tr. 2.6 min, 95.83 % (Máx).

Diastereómeros 3 y 4

A una solución agitada del enantiómero 2 de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 35; 250 mg, 0.61 mmol) en DMF (2.5 ml), se agregó Cs_2CO_3 (0.4 g, 1.23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-metiloxirano-2-carboxilato de metilo (0.21 g, 1.84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 10 ml) y se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y solución salina (15 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 25 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 62 % (200 mg, goma rosada).

LCMS: (Método E) 522.2 (M^+H), Tr. 3.39 min, 97.06 % (Máx).

Los diastereómeros 3 y 4 del compuesto del título (200 mg, 0.38 mmol) se separaron mediante SFC quiral (método F). La primera fracción de elución correspondió al diastereómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al diastereómero 2. Cada una de las dos fracciones luego se trató individualmente para purificación adicional. El residuo obtenido se acidificó con HCl diluido (1.5 N, pH~4) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío a 40 °C para producir un diastereómero purificado del compuesto del título.

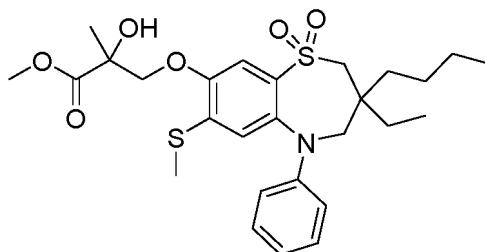
Diastereómero 3: Rendimiento: 25 % (50 mg, sólido blancuzco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.33 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.33-3.31 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.24-1.12 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (Método E) 522.2 (M^+H), Tr. 2.61 min, 98.51 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 3.27 min, 100 % (Máx).

Diastereómero 4: Rendimiento: 30 % (60 mg, sólido blancuzco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.32 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.31-1.24 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (Método E) 522.2 (M^+H), Tr. 2.61 min, 96.58 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 5.59 min, 100 % (Máx).

No se conoce La configuración absoluta de los cuatro diastereómeros.

Intermedio 57

3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzo-tiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo



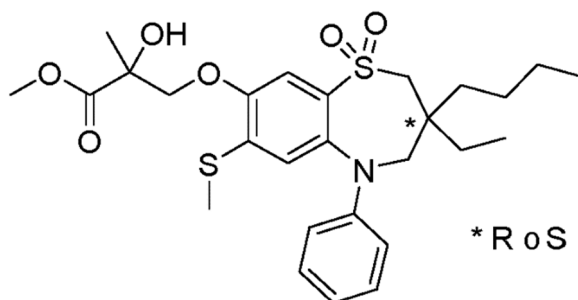
5

A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 22; 500 mg, 1.19 mmol) en DMF (5 ml), se agregó Cs_2CO_3 (0.77 g, 2.38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-metil-glicidato de metilo (0.41 g, 3.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (15 ml) y se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y la capa combinada de EtOAc se lavó con agua (15 ml) y solución salina (15 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 24 % (150 mg, goma incolora).

LCMS: (Método E) 536.2 ($\text{M}^+\text{+H}$), Tr. 2.93 min, 83.35 % (Máx).

Intermedio 58

3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzo-tiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo



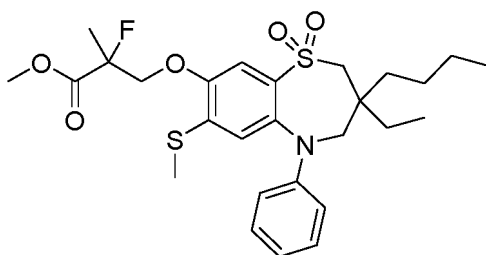
20

A una solución agitada del enantiómero 2 de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 23; 780 mg, 1.85 mmol) en DMF (5 ml), se agregó Cs_2CO_3 (0.1.21 g, 3.71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó metil-2-metilglicidato (647 mg, 5.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 15 ml) y se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y solución salina (25 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 40-EtOAc/PE al 50 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 65 % (650 mg, goma incolora).

LCMS: (Método E) 536.1 ($\text{M}^+\text{+H}$), Tr. 3.07 min, 94.03 % (Máx).

Intermedio 59

3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzo-tiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoato de metilo

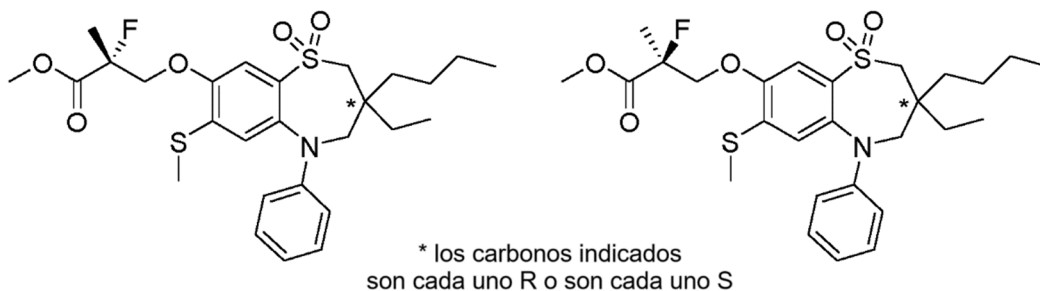


A una solución agitada de 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (Intermedio 57; 130 mg, 0.24 mmol) en DCM (5 ml) a -10 °C, se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (0.08 g, 0.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Luego se agregó 2-metil-glicidato de metilo (0.41 g, 3.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 20 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 30 % (40 mg, goma incolora).

LCMS: (Método E) 538.2 (M⁺+H), Tr. 3.10 min, 74.80 % (Máx).

Intermedio 60

3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzo-tiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoato de metilo (diastereómeros individuales)



A una solución agitada de 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (Intermedio 58; 650 mg, 1.21 mmol) en DCM (15 ml) a -10 °C, se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (235 mg, 1.45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 a 15 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua enfriada con hielo (5 ml) a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y solución salina (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 20 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 40 % (160 mg, goma blanca).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.35 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.50-4.39 (m, 2H), 3.74 (bs, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.51-1.49 (m, 3H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.39-1.25 (m, 2H), 1.24-0.92 (m, 4H), 0.85-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método E) 537.9 (M⁺+H), Tr. 3.24 min, 99.74 % (Máx), HPLC: (Método B) Tr. 6.27 min, 98.45 % (Máx).

Los diastereómeros 1 y 2 del compuesto del título (160 mg, 0.29 mmol) se separaron mediante SFC (método F). La primera fracción de elución correspondió al diastereómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al diastereómero 2. El material se concentró bajo vacío a 40 °C. Cada una de las dos fracciones luego se trató individualmente para purificación adicional. El residuo obtenido se acidificó con HCl diluido (1.5 N, pH~4) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío a 40 °C para producir un diastereómero purificado del compuesto del título.

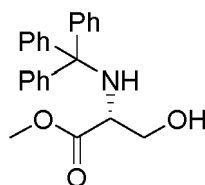
Diastereómero 1: Rendimiento: 63 % (51 mg, sólido amarillo pálido). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.35 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 3.76 (bs, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.69-1.57 (m, 3H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.21-0.98 (m, 4H), 0.78-0.69 (m, 6H). LCMS: (Método E) 538.2 (M⁺+H), Tr. 3.21 min, 99.68 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 2.21 min, 99.40 % (Máx).

Diastereómero 2: Rendimiento: 68 % (55 mg, sólido amarillo pálido). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.35 (s, 1H), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 3.76 (bs, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.69-1.57 (m, 3H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.21-0.98 (m, 4H), 0.78-0.69 (m, 6H). LCMS: (Método E) 537.8 (M^+H), Tr. 3.24 min, 99.72 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 2.78 min, 99.44 % (Máx).

No se conoce la configuración absoluta de los dos diastereómeros.

Intermedio 61

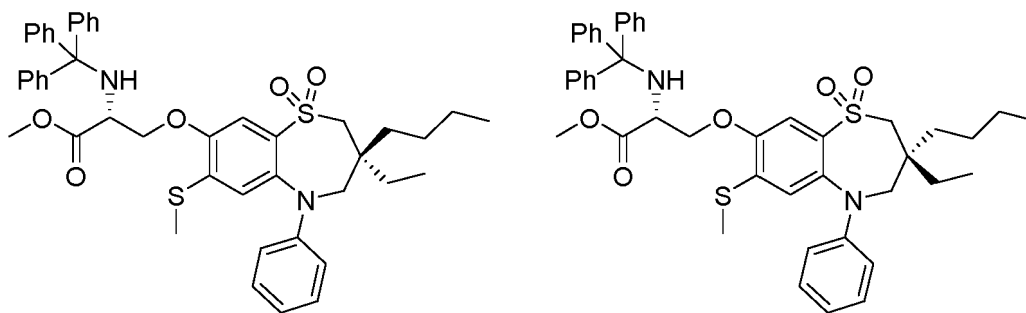
Tritil-D-serinato de metilo



A una solución agitada de clorhidrato de metil-D-serinato (2 g, 12.8 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, se agregó trietilamina (6.1 ml, 45.9 mmol). Luego se agregó cloruro de tritilo (4.26 g, 15.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y solución salina (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 27 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 95 % (2.5 g, sólido blanco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H), 7.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.95-4.92 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.82-2.71 (m, 1H).

Intermedio 62

O-((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-N-tritil-D-serinato de metilo y O-((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-N-tritil-D-serinato de metilo



Diastereómero 1

A una solución agitada del enantiómero 1 de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 23; 400 mg, 0.95 mmol) en tolueno (10 ml) a 0 °C, se agregaron trifenilfosfina (533 mg, 1.90 mmol) y tritil-D-serinato de metilo (Intermedio 61; 460 mg, 1.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Luego se agregó DIAD (320 mg, 1.42 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 horas a 90 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo obtenido se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 20 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 98 % (740 mg, sólido blancuzco).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 7.47-7.42 (m, 6H), 7.33-7.27 (m, 7H), 7.24-7.20 (m, 6H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 3.74 (bs, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.23-0.95 (m, 4H), 0.84-0.73 (m, 6H).

Diastereómero 2

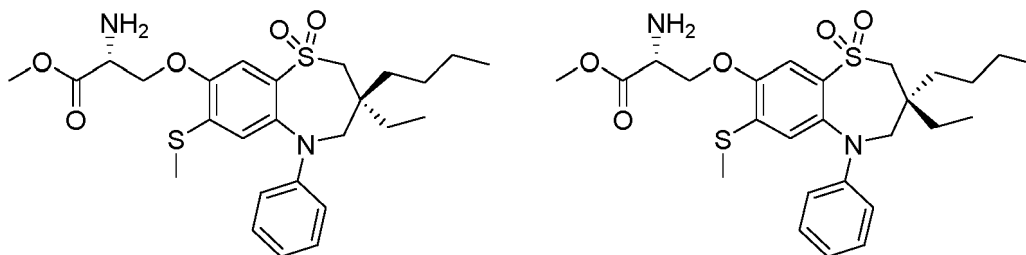
A una solución agitada del enantiómero 2 de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 23; 400 mg, 0.95 mmol) en tolueno (10 ml) a 0 °C, se agregaron trifenilfosfina (533 mg, 1.90 mmol) y tritil-D-serinato de metilo (Intermedio 61; 460 mg, 1.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Luego se agregó en forma de gotas DIAD (320 mg, 1.42 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 horas a 90 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo obtenido se sometió a partición entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 20 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 82 % (600 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7.47-7.42 (m, 6H), 7.33-7.27 (m, 7H), 7.24-7.20 (m, 6H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 3.74 (bs, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.23-0.95 (m, 4H), 0.84-0.73 (m, 6H).

No se conoce la configuración absoluta de los dos diastereómeros.

Intermedio 63

O-((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-D-serinato de metilo y O-((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-D-serinato de metilo



Diastereómero 1

A una solución agitada del diastereómero 1 de O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-N-tritil-D-serinato de metilo (Intermedio 62; 740 mg, 0.98 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, se agregó TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y solución salina (15 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM de 5-10 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 79 % (400 mg, sólido blancuzco).

LCMS: (Método F) 521.2 (M⁺+H), Tr. 0.21 min, 58.92 % (Máx).

Diastereómero 2

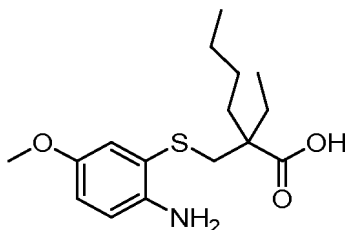
A una solución agitada del diastereómero 2 de O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-N-tritil-D-serinato de metilo (Intermedio 62; 600 mg, 0.78 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C, TFA (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y solución salina (15 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM de 5-10 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 90 % (370 mg, sólido blancuzco).

LCMS: (Método E) 521.2 (M⁺+H), Tr. 2.57 min, 59.57 % (Máx).

No se conoce la configuración absoluta de los dos diastereómeros.

Intermedio 64

Ácido 2-(((2-Amino-5-metoxifenil)tio)metil)-2-etilhexanoico

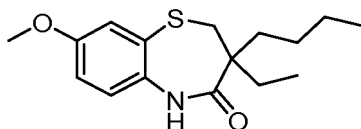


A una solución agitada de 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (270 g, 1.498 mol) en agua (2700 ml), se agregó KOH (1345 g, 23.96 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 120 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de ácido 2-(bromometil)-2-etilhexanoico (533 g, 2.25 mol) en THF (1000 ml) luego se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl concentrado (pH ~2). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 4000 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (1000 ml) y solución salina (1000 ml). La parte orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío para obtener el material crudo, que se envió como tal a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 590 g (crudo, goma marrón).

LCMS: (Método A) 312.1 (M⁺+H), Tr. 2.24 min, 97.34 % (Máx).

Intermedio 65

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

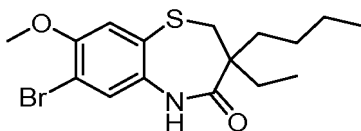


A una solución agitada de ácido 2-(((2-amino-5-metoxifenil)tio)methyl)-2-etilhexanoico (Intermedio 64; 590 g, 1.89 mol) en EtOAc (2500 ml) a 0 °C, se agregaron en forma de gotas trietil amina (530 ml, 3.78 mol) y solución de anhídrido 1-propanofosfónico (50 % en EtOAc; 785 g, 2.46 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), se agregó a agua (2000 ml) la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2000 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (800 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó mediante lavado con metanol para producir el compuesto del título. Rendimiento: 48 % (265 g, sólido blancuzco).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.53 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.87-6.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 1.68-1.66 (m, 4H), 1.50-1.48 (m, 4H), 0.79-0.72 (m, 6H). LCMS: (Método A) 294.3 (M⁺+H), Tr. 2.68 min, 99.47 % (Máx).

Intermedio 66

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

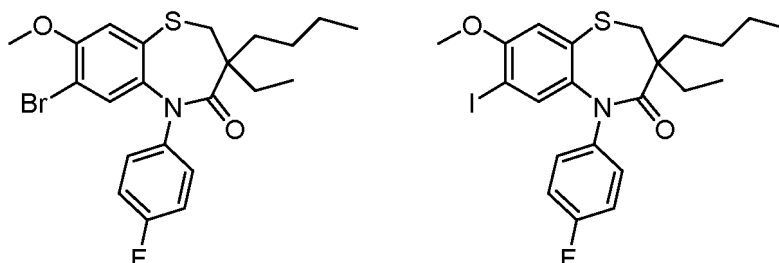


A una solución agitada de 3-butil-3-etil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 65; 265 g, 0.903 mol) en una mezcla 1:1 de DCM y acetonitrilo (2650 ml), se agregó en forma de porciones N-bromo succinimida (209 g, 1.17 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se concentró. El material crudo obtenido se trató con acetonitrilo frío y se agitó durante 30 minutos. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con acetonitrilo frío (2 x 100 ml) y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 179 g (79 %, crudo, sólido marrón).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.61 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.70-1.68 (m, 4H), 1.48-1.45 (m, 4H), 0.84-0.82 (m, 6H). LCMS: (Método A) 372.0 (M⁺+H), Tr. 2.83 min, 99.20 % (Máx).

Intermedio 67

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

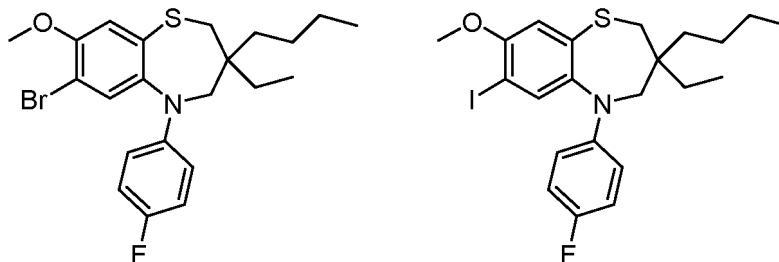


A una solución agitada de 7-bromo-3-butil-3-etil-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 66; 15 g, 40.2 mmol) en 1-fluoro-4-yodobenceno (50 ml), se agregaron yoduro de cobre (I) (1.58 g, 0.8 mmol) y K_2CO_3 (11 g, 80.5 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 20 minutos para desgasificación. Luego se agregó tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (1.3 ml, 4.0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 16 horas a 135 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se lavó con agua (100 ml) y solución salina (75 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 5 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 64 % (12.2 g, sólido blancuzco).

LCMS: (Método E) 467.1 ($M^+ + 2$) para el compuesto sustituido con 7-bromo y 514.1 ($M^+ + H$) para el compuesto sustituido con 7-yodo, Tr. 3.33 min, 92.83 % (Máx).

Intermedio 68

7-Bromo-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

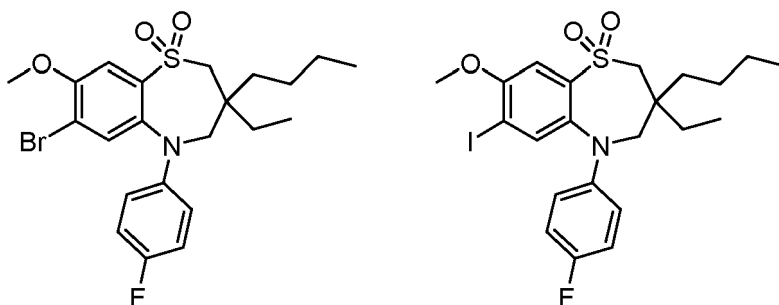


A una solución agitada de una mezcla de 7-bromo-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona y 3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 67; 12 g, 25.7 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se agregó en forma de gotas dimetilsulfuro de borano (2M en THF; 38 ml, 77 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas a 65 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se apagó con metanol (20 ml) y se calentó durante 2 horas a 65 °C. La mezcla de reacción resultante luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada luego se lavó con agua (50 ml) y solución salina (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío y el crudo resultante se envió como tal a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 10 g (crudo, goma negra).

LCMS: (Método E) 451.8 ($M^+ + H$) para el compuesto sustituido con 7-bromo y 499.7 ($M^+ + H$) para el compuesto sustituido con 7-yodo, Tr. 3.78 min, 75.13 % (Máx).

Intermedio 69

7-Bromo-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido y 3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido

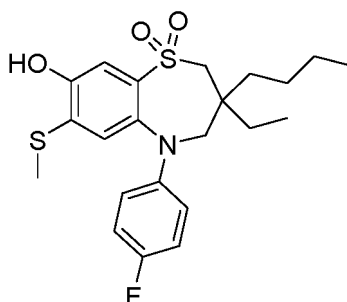


A una solución agitada de una mezcla de 7-bromo-3-butyl-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 3-butyl-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 68; 10 g, 26.6 mmol) en THF (100 ml) y agua (60 ml), se agregó oxona (81 g, 26.6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada 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 (100 ml) y solución salina (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 15 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 54 % (7 g, sólido blanco).

LCMS: (Método E) 486.0 (M⁺+2) para el compuesto sustituido con 7-bromo y 532.0 (M⁺+H) para el compuesto sustituido con 7-yodo, Tr. 2.87 min, 91.53 % (Máx).

Intermedio 70

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

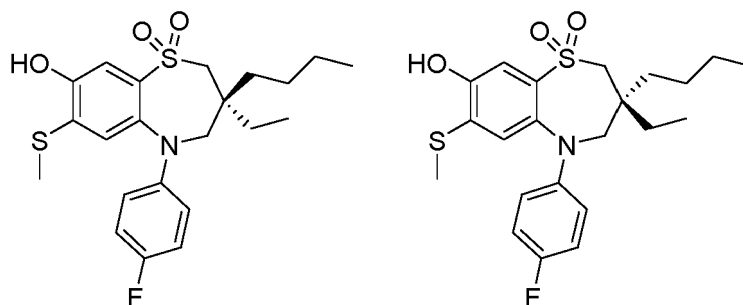


A una solución agitada de una mezcla de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butyl-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina y 1,1-dióxido de 3-butyl-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 69; 3 g, 6.2 mmol) en DMF (16 ml), se agregó tiometóxido de sodio (2.1 g, 31 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 65 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 10 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 77 % (2.13 g, sólido marrón).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.49 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06-6.96 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 3.62 (bs, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.61-1.25 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H), 0.81-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método A) 438.1 (M⁺+H), Tr. 2.78 min, 87.79 % (Máx).

Separación de enantiómeros:

1,1-dióxido de (S)-3-butyl-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-1,5-tiazepina y 1,1-dióxido de @-3-butyl-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-1,5-tiazepina



Los dos enantiómeros de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina racémico (2.8 g, 0.01 mol) se separaron mediante SFC quiral (Método H). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución

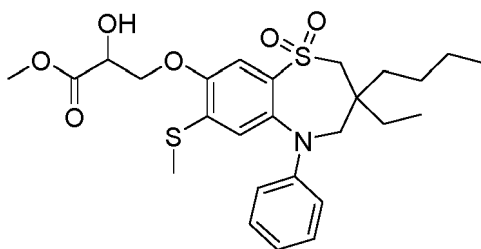
5 corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Enantiómero 1: Rendimiento: 35.7 % (1.0 g, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.49 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07-6.98 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.50-1.34 (m, 4H), 1.29-1.11 (m, 4H), 0.76-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método E) 438.1 (M⁺+H), Tr. 3.01 min, 96.38 %. HPLC: (Método B) Tr. 5.80 min, 98.35 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 2.46 min, 100 % (Máx).

10 Enantiómero 2: Rendimiento: 39.2 % (1.1 g, sólido blanco). LCMS: (Método E) 438.1 (M⁺+H), Tr. 3.04 min, 96.52 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 3.17 min, 99.68 % (Máx).

Intermedio 71

3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo

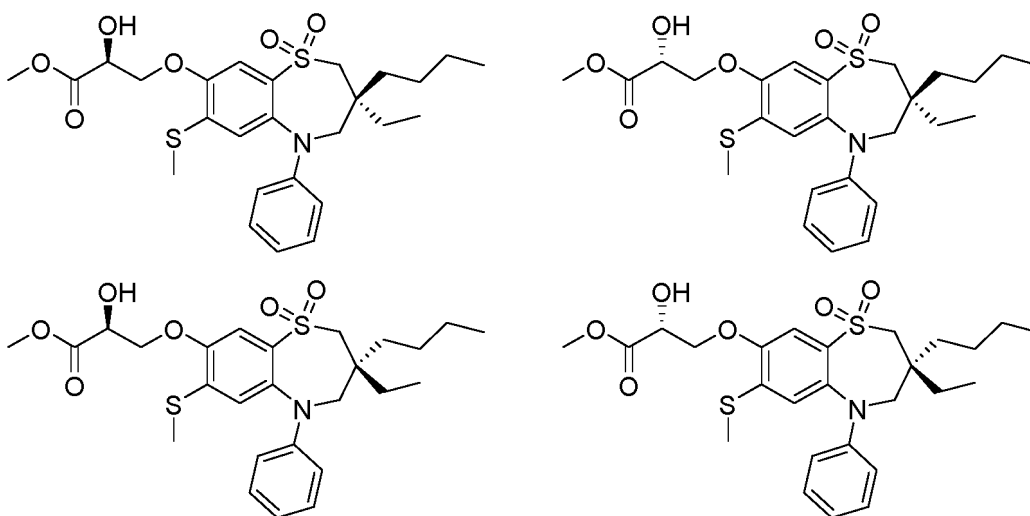


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 22; 400 mg, 0.95 mmol) en DMF (4 ml), se agregaron Cs₂CO₃ (621 mg, 1.90 mmol) y metiloxirano-2-carboxilato (291 mg, 2.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la conversión del 70-80 % del material de partida (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (5 ml) y se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 30 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 60 % (300 mg, goma amarilla).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.60-1.25 (m, 3H), 1.22-0.95 (m, 4H), 0.85-0.65 (m, 6H). LCMS: (Método F) 522.3 (M⁺+H), Tr. 2.76 min, 98.34 % (Máx).

30 Intermedio 72

3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo (diastereómeros individuales)



Diastereómeros 1 y 2

5 A una solución agitada del enantiómero 1 de 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 23; 400 mg, 0.95 mmol) en DMF (4 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (621 mg, 1.90 mmol) y metil-oxirano-2-carboxilato (291 mg, 2.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de la conversión del 70-80 % de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (5 ml) y se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), luego la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 30 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 60 % (300 mg, goma marrón). LCMS: (Método E) 522.1 ($\text{M}^+\text{+H}$), Tr. 3.03 min, 98.51 % (Máx).

10 Los dos diastereómeros (290 mg, 0.55 mmol) se separaron mediante el Instrumento SFC quiral (método N). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al diastereómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al diastereómero 2.

Diastereómeros 3 y 4

Una mezcla de diastereómeros 3 y 4 del compuesto del título se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento, a partir de 400 mg de enantiómero 2 del Intermedio 23. Rendimiento: 49 % (280 mg, goma marrón).

LCMS: (Método F) 522.2 ($\text{M}^+\text{+H}$), Tr. 2.759 min, 99.04 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.681 min, 98.07 % (Máx).

20 Los dos diastereómeros (270 mg, 0.52 mmol) se separaron mediante el Instrumento SFC quiral (método G). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al diastereómero 3 y la segunda fracción de elución correspondió al diastereómero 4.

25 Diastereómero 1: Rendimiento: 37 % (110 mg, goma marrón claro). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.27 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 5H), 3.27 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.65-1.40 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 4H), 0.79-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método E) 522.1 ($\text{M}^+\text{+H}$), Tr. 3.03 min, 96.69 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.604 min, 97.44 % (Máx). SFC quiral: (Método N) Tr. 2.93 min, 99.72 % (Máx).

30 Diastereómero 2: Rendimiento: 37 % (110 mg, goma marrón claro). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 2H), 3.69 (s, 5H), 3.27 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.20-0.90 (m, 4H), 0.82-0.70 (m, 6H). LCMS: (Método E) 522.1 ($\text{M}^+\text{+H}$), Tr. 3.039 min, 97.48 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.604 min, 99.06 % (Máx). SFC quiral: (Método N) Tr. 3.76 min, 98.78 % (Máx).

35 Diastereómero 3: Rendimiento: 37 % (100 mg, sólido blanco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.68 (s, 5H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 2H), 1.20-0.95 (m, 4H), 0.80-0.70 (m, 6H). LCMS: (Método E) 522.0 ($\text{M}^+\text{+H}$), Tr. 3.05 min, 95.91 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.74 min, 99.94 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 3.09 min, 99.20 % (Máx).

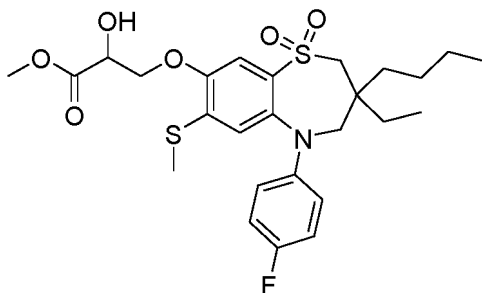
40 Diastereómero 4: Rendimiento: 37 % (100 mg, sólido blancuzco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.69-3.67 (m, 5H), 3.27 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 4H),

0.79-0.73 (m, 6H). LCMS: (Método E) 522.0 ($M^+ + H$), Tr. 3.06 min, 95.26 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.74 min, 93.32 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 5.13 min, 99.07 % (Máx).

No se conoce La configuración absoluta de los cuatro diastereómeros.

Intermedio 73

- 5 3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo

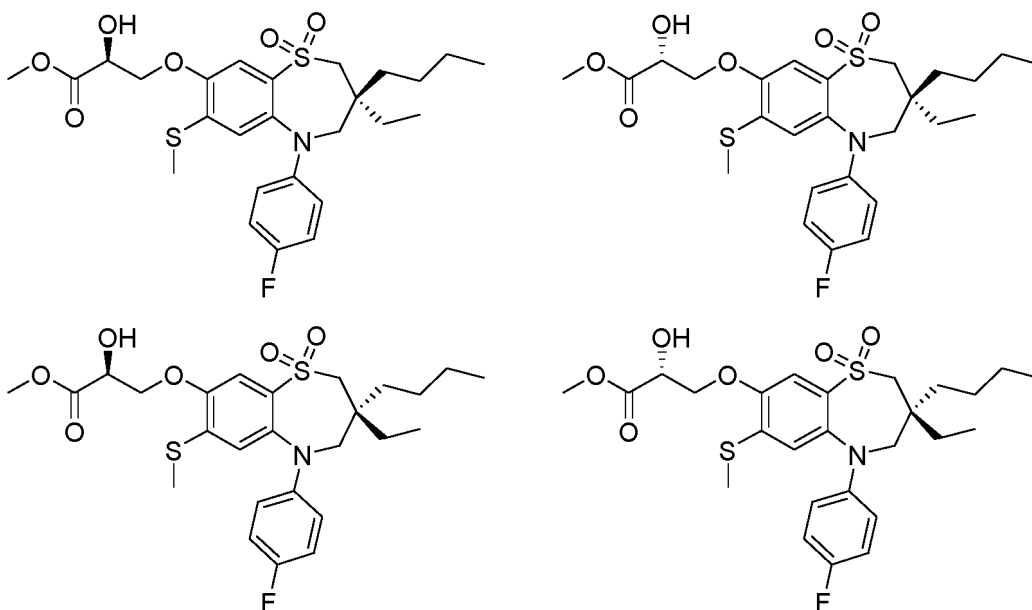


- 10 A una solución agitada de 1,1-dioxido de 3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 70; 100 mg, 0.22 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (148 mg, 4.40 mmol) y metiloxirano-2-carboxilato (26 mg, 0.26 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la terminación de ~70 % de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 5 ml) y se diluyó adicionalmente con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 45 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 82 % (60 mg, sólido marrón).

- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.33 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 5.87-5.84 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.68 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.52-1.51 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 4H), 0.78-0.76 (m, 6H). LCMS: (Método E) 540.0 ($M^+ + H$), Tr. 3.03 min, 76.03 % (Máx).

Intermedio 74

- 20 3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo (diastereómeros individuales)



25

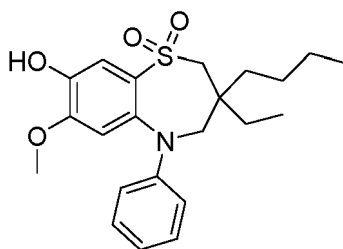
Diastereómeros 1 y 2

- 5 A una solución agitada del enantiómero 1 de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 70; 160 mg, 0.36 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (230 mg, 0.73 mmol) y metil-oxirano-2-carboxilato (44 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de la conversión del 70-80 % de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 5 ml) y se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 30-40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 40 % (80 mg, goma marrón).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.57-4.56 (m, 1H), 4.46 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 6H). LCMS: (Método E) 540.1 (M⁺+H), Tr. 3.03 min, 95.30 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.70 min, 93.00 % (Máx).
- 15 Los dos diastereómeros se separaron mediante el Instrumento SFC quiral (Método G). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al diastereómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al diastereómero 2.
- Diastereómeros 3 y 4
- Una mezcla de diastereómeros 3 y 4 del compuesto del título se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento, a partir de 160 mg de enantiómero 2 del Intermedio 70. Rendimiento: 40 % (80 mg, goma marrón). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (s, 1H), 7.29-6.97 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.49-1.40 (m, 4H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.80-0.78 (m, 6H). LCMS: (Método E) 540.0 (M⁺+H), Tr. 3.04 min, 95.89 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.75 min, 93.07 % (Máx).
- 20 Los dos diastereómeros se separaron mediante el Instrumento SFC quiral (método G). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al diastereómero 3 y la segunda fracción de elución correspondió al diastereómero 4.
- 25 Diastereómero 1: Rendimiento: 37 % (30 mg, sólido marrón). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 5.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.48-4.48 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.68-3.51 (m, 5H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 3H), 1.24-1.01 (m, 4H), 0.78-0.72 (m, 6H). LCMS: (Método E) 540.0 (M⁺+H), Tr. 3.05 min, 99.79 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.75 min, 99.24 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 1.4 min, 99.58 % (Máx).
- 30 Diastereómero 2: Rendimiento: 37 % (30 mg, sólido marrón). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7.33 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 5.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49-4.48 (m, 1H), 4.26-4.26 (m, 2H), 3.68-3.51 (m, 5H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 3H), 1.24-1.01 (m, 4H), 0.78-0.75 (m, 6H). LCMS: (Método E) 540.0 (M⁺+H), Tr. 3.05 min, 99.10 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.76 min, 97.56 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 2.16 min, 99.40 % (Máx).
- 35 Diastereómero 3: Rendimiento: 12 % (10 mg, sólido marrón). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 5.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.48-4.47 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.69-3.68 (m, 5H), 3.33-3.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 3H), 1.35-1.01 (m, 4H), 0.76-0.72 (m, 6H). LCMS: (Método E) 540.0 (M⁺+H), Tr. 2.39 min, 99.79 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.72 min, 99.52 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 2.01 min, 98.91 % (Máx).
- 40 Diastereómero 4: Rendimiento: 12 % (10 mg, sólido marrón). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 5.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.69-3.68 (m, 5H), 3.33-3.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 3H), 1.34-1.01 (m, 4H), 0.78-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método E) 540.0 (M⁺+H), Tr. 3.04 min, 99.30 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.72 min, 98.98 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 3.78 min, 98.58 % (Máx).
- 45

No se conoce La configuración absoluta de los cuatro diastereómeros.

Intermedio 75

1,1-dióxido de 3-Butil-3-etil-8-hidroxi-7-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

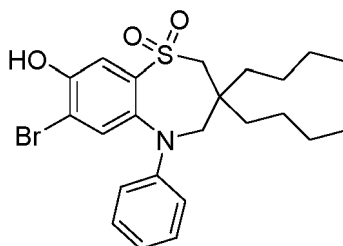


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (1 g, 2.21 mmol) en metóxido de sodio (21 %, 4.42 ml, 4.42 mmol), se agregó CuBr (0.1 g, 0.31 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó durante 6 horas a 85 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y la masa cruda resultante se sometió a partición entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y la capa orgánica combinada luego se lavó con solución salina (25 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 5 % MeOH/DCM; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 41 % (0.36 g, sólido rosado pálido).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 4H), 0.78-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método A) 404.2 (M+H), Tr. 2.64 min, 94.56 % (Máx).

Intermedio 76

1,1-dióxido de 7-Bromo-3,3-dibutil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

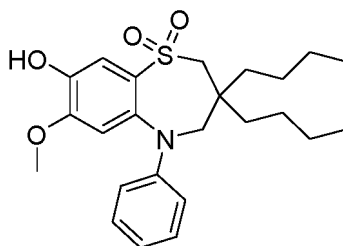


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (0.8 g, 1.62 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, BBr₃ (0.78 ml, 8.1 mmol) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregaron en forma de gotas EtOAc (10 ml) y agua enfriada con hielo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se sometió a partición entre agua (15 ml) y DCM (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La parte orgánica combinada se lavó con solución salina (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se envió a la siguiente etapa como tal sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 90 % (700 mg, crudo, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.83 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.34-1.31 (m, 4H), 1.13-0.99 (m, 8H), 0.75-0.72 (m, 6H). LCMS: (Método A) 480.1 (M+), Tr. 3.19 min, 89.95 % (Máx).

Intermedio 77

1,1-dióxido de 3,3-Dibutil-8-hidroxi-7-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

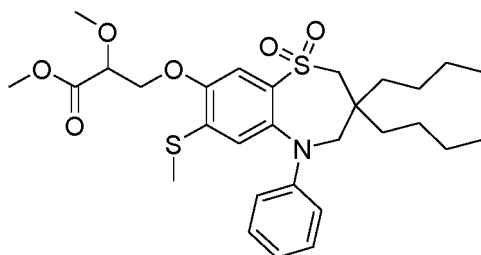


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 7-Bromo-3,3-dibutil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 76; 0.9 g, 1.87 mmol) en metóxido de sodio (21 %, 10 ml, 10.2 mmol), se agregó CuBr (0.15 g, 1.05 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y la masa cruda resultante se sometió a partición entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con solución salina (25 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: Me- OH/DCM al 5 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 78 % (0.63 g, goma rosado claro).

UPLC: (Método A) 432.5 (M+H), Tr. 1.93 min, 90.07 % (Máx).

Intermedio 78

3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoato de metilo

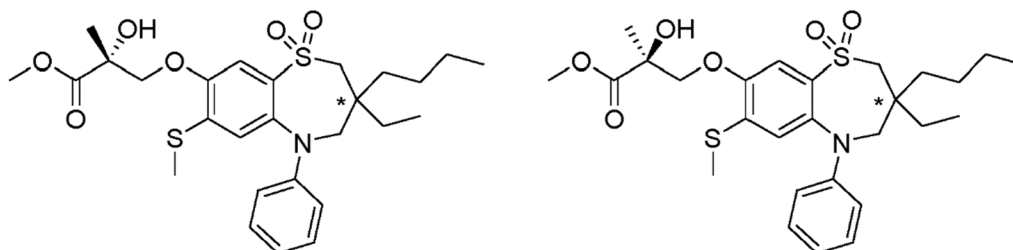


A una suspensión de hidruro de sodio (60 %, 7.2 mg, 0.18 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se agregó una solución de 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo (Intermedio 20; 200 mg, 0.36 mmol) en DMF (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Una solución de yoduro de metilo (0.12 ml, 2.3 mmol) en DMF (1 ml) luego se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 1 ml) y se diluyó adicionalmente con agua (1 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 20-30 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 48 % (100 mg, sólido marrón).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.32 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.39-4.26 (m, 2H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47-3.45 (m, 5H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.40-1.26 (m, 4H), 1.20-1.03 (m, 8H), 0.78-0.76 (m, 6H). LCMS: (Método E) 564.1 (M+H), Tr. 3.35 min, 95.11 % (Máx).

Intermedio 79

3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (diastereómeros individuales)



* los carbonos indicados
son cada uno R o son cada uno S

A una solución agitada del enantiómero 2 de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 23, 250 mg, 0.59 mmol) en DMF (5 ml), se agregó Cs₂CO₃ (0.38 g, 1.19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó Metil-2-metilglicidato (0.2 g, 1.78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 5 ml) y se diluyó con agua

(5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 15 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 60 % (150 mg, goma incolora).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.31 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 4.15-4.12 (m, 3H), 3.89-3.59 (m, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.55-1.33 (m, 5H), 1.28-1.15 (m, 6H), 0.85-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método E) 536.2 (M⁺+H), Tr. 3.05 min, 99.11 % (Máx).

- 10 Los dos diastereómeros enantiómeros (150 mg, 0.28 mmol) se separaron mediante SFC (método H). La primera fracción de elución correspondió al diastereómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al diastereómero 2. El material se concentró bajo vacío a 40 °C. Cada una de las dos fracciones luego se trató individualmente para purificación adicional. El residuo obtenido se acidificó con HCl diluido (1.5 N, pH~4) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío a 40 °C para producir un diastereómero purificado del compuesto del título.

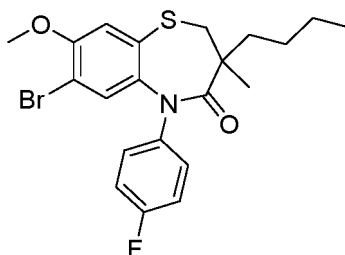
- 15 Diastereómero 1: Rendimiento: 33 % (50 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método E) 535.8 (M⁺+H), Tr. 2.69 min, 97.06 % (Máx). SFC quiral: (Método F) Tr. 1.94 min, 100 % (Máx).

Diastereómero 2: Rendimiento: 33 % (50 mg, sólido blancuzco). LCMS: (Método E) 535.8 (M⁺+H), Tr. 2.69 min, 96.50 % (Máx). SFC quiral: (Método F) Tr. 3.20 min, 100 % (Máx).

No se conoce la configuración absoluta de los dos diastereómeros.

- 20 Intermedio 80

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

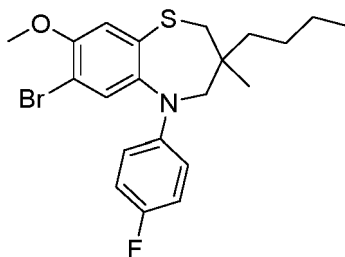


- 25 A una solución de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-3-metil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 31; 5 g, 14 mmol) en 1-bromo-4-fluorobenceno (50 ml), se agregaron K₂CO₃ seco (3.9 g, 28 mmol), CuI (0.26 g, 1.4 mmol) y tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (0.9 g, 2.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 135 °C. Después de la finalización de la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo obtenido luego se sometió a partición entre agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). La parte acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (100 ml) y solución salina (100 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se trituró con éter de petróleo. El sólido obtenido luego se filtró y se secó para producir el compuesto del título. Rendimiento: 85 % (5.5 g, sólido marrón pálido).

LCMS: (Método E) 451.9 (M⁺+H), Tr. 3.26 min, 81.86 % (Máx).

Intermedio 81

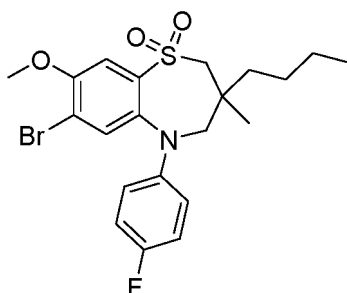
- 35 7-Bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina



A una solución de 7-bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-3-metil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (Intermedio 80; 5.2 g, 11.5 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C, se agregó dimetilsulfuro de borano (1M en THF, 58 ml, 58 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 75 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se agregó metanol (60 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo vacío y el residuo obtenido se sometió a partición entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (100 ml) y solución salina (100 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 5.3 g (crudo, goma incolora). LCMS: (Método E) 439.9 (M⁺+H), Tr. 3.55 min, 87.61 % (Máx).

Intermedio 82

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

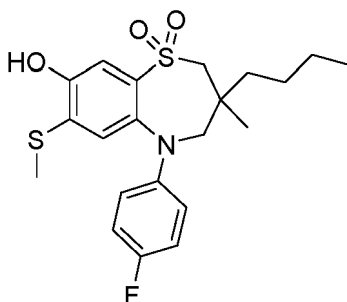


A una solución de 7-bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 81; 5.3 g, 12.1 mmol) en una mezcla de THF y agua (8:2, 55 ml), se agregó oxona (37.16 g, 120.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (100 ml) y solución salina (100 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 15 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 75 % (4.3 g, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.45 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.05 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.85-3.61 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 1H), 1.25-1.03 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.81-0.74 (m, 3H). LCMS: (Método E) 470.1 (M⁺), Tr. 3.21 min, 98.04 % (Máx).

Intermedio 83

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

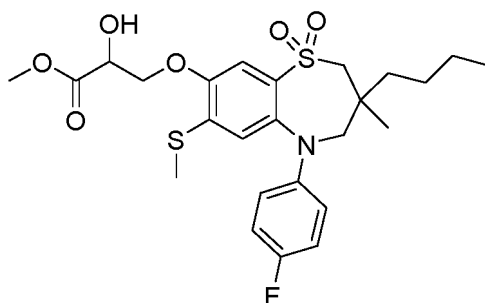


A una solución de 1,1-dióxido de 7-Bromo-3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 82; 4.3 g, 9.14 mmol) en DMF (43 ml), se agregó tiometóxido de sodio (3.2 g, 45.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua enfriada con hielo (25 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (50 ml) y solución salina (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 30 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 90 % (3.5 g, sólido blancuzco).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.57 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.34-3.20 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.55-1.39 (m, 1H), 1.38-1.05 (m, 5H), 0.99 (s, 3H), 0.81-0.77 (m, 3H). LCMS: (Método E) 424.2 (M^+H), Tr. 2.78 min, 98.08 % (Máx).

Intermedio 84

- 5 3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo

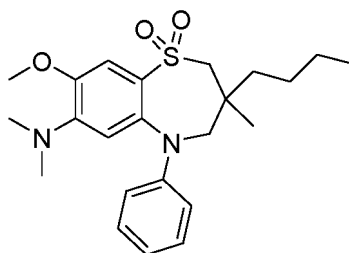


- 10 A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 83; 200 mg, 0.47 mmol) en DMF (3 ml), se agregó Cs_2CO_3 (300 mg, 0.94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Luego se agregó β -propiolactona (144 mg, 1.41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 2 ml) y se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 25-30 %; gel de sílice: 230-400 de malla). Rendimiento: 64 % (160 mg, goma marrón).

LCMS: (Método E) 526.0 (M^+H), Tr. 2.94 min, 99.11 % (Máx).

Intermedio 85

- 20 1,1-dióxido de 3-Butil-7-(dimetilamino)-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

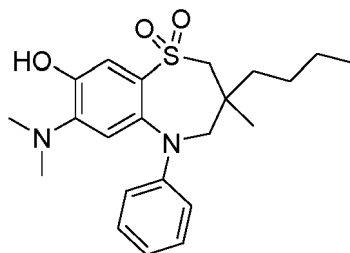


- 25 A una solución desgasificada de 1,1-dióxido de 7-bromo-3-butil-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 34; 1 g, 2.2 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) en una autoclave, se agregaron tert-butoxido de sodio (570 mg, 4.4 mmol), xantphos (127 mg, 0.22 mmol) y dimetilamina (solución 2 M en THF, 10 ml, 10 vol), y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente durante otros 15 minutos. Luego se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (101 mg, 0.11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 100 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (25 ml). La parte del filtrado se concentró bajo vacío y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 0-24 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 76 % (0.7 g, sólido marrón).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.29 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.33-1.11 (m, 5H), 1.00 (s, 3H), 0.82-0.78 (m, 3H). LCMS: (Método E) 417.2 (M^+H), Tr. 2.21 min, 97.88 % (Máx).

Intermedio 86

- 35 1,1-dióxido de 3-Butil-7-(dimetilamino)-8-hidroxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

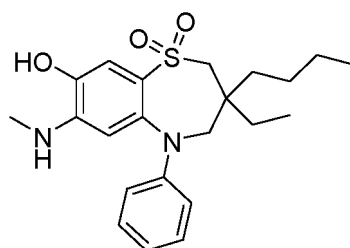


A una solución de 1,1-dióxido de 3-Butil-7-(dimetilamino)-8-metoxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 85; 0.7 g, 1.68 mmol) en DMF (7 ml), tiometóxido de sodio (0.65 g, 8.40 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 100 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua enfriada con hielo (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (15 ml) y solución salina (15 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 600 mg (crudo, goma marrón).

LCMS: (Método E) 403.2 (M⁺+H), Tr. 2.01 min, 96.67 % (Máx).

Intermedio 87

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

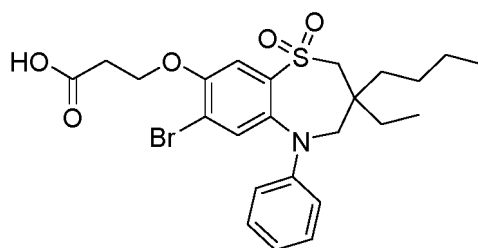


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-8-metoxi-7-(metilamino)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (200 mg, 0.48 mmol) en DMF (6 ml), se agregó tiometóxido de sodio (52 mg, 0.96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a 90 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 95 % (180 mg, sólido rosado).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.88 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.47-1.28 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 4H), 0.80-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método A) 403.0 (M⁺+H), Tr. 3.00 min, 99.35 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.47 min, 97.83 % (Máx).

Ejemplo 1

Ácido 3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



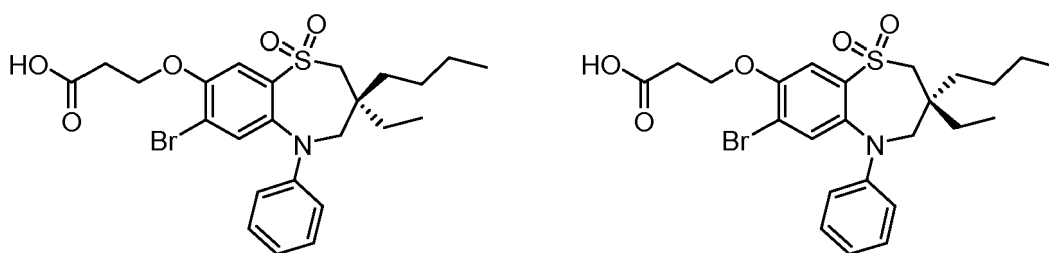
A una solución agitada de ácido (E)-3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acrilico (Intermedio 2; 0.5 g, 0.95 mmol) en etanol (8 ml), se agregó PtO₂ (0.021 g, 0.095 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno en una miniclave (bajo 2 kg de presión)

durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con EtOAc (2 x 15 ml). El filtrado combinado se concentró bajo vacío para producir el material crudo que se purificó mediante Prep-HPLC (Método A) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 16 % (80 mg, sólido blancuzco).

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.46 (bs, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (bs, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.37-1.30 (m, 4H), 1.17-1.12 (m, 4H), 0.73 (t, J = 6.40 Hz, 6H). LCMS: (Método D) 525.2 ($M^+ + H$), Tr. 2.76 min, 99.55 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 10.41 min, 99.39 % (Máx).

Ejemplos 2 y 3

- 10 Ácido (S)-3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico y ácido (R)-3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



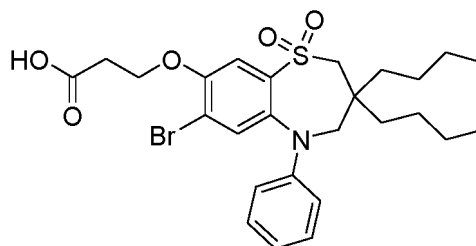
- 15 Los dos enantiómeros del ácido 3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico (Ejemplo 1; 80 mg, 0.15 mmol) se separaron mediante SFC preparativa quiral (Método E); fase móvil: CO_2 : MeOH (60:40); longitud de onda: 210 nm; tiempo de ciclo: 4 min; contrapresión: 100 bar. El material se concentró bajo 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.

- 20 Enantiómero 1: Rendimiento: 29 % (23 mg, sólido blanco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.45 (bs, 1H), δ 7.45 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.51-1.32 (m, 4H), 1.16-1.12 (m, 4H), 0.74 (t, J = 8.00 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 525.1 ($M^+ + H$), Tr. 2.82 min, 99.36 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.91 min, 99.39 % (Máx). SFC quiral: (Método D) Tr. 2.46 min, 100 % (Máx).

- 25 Enantiómero 2: Rendimiento: 37 % (30 mg, sólido blanco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.50-1.32 (m, 4H), 1.23-0.99 (m, 4H), 0.74 (t, J = 4.00 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 526.1 ($M^+ + 2$), Tr. 2.61 min, 97.99 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.91 min, 99.31 % (Máx). SFC quiral: (Método D) Tr. 3.89 min, 99.04 % (Máx).

Ejemplo 4

- 30 Ácido 3-((7-bromo-3,3-dibutil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



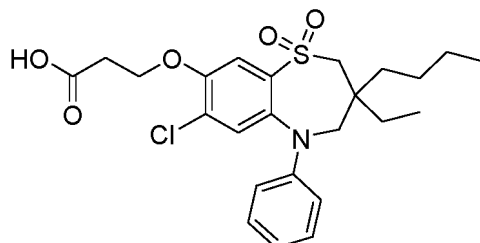
- 35 A una solución agitada de 3-((3,3-dibutil-7-bromo-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoato de etilo (Intermedio 4; 1.5 g, 2.58 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se agregó en forma de gotas HCl (6N, 20 ml) a T.Amb. y la mezcla de reacción se calentó 16 h a 100 °C. Después de la finalización de la reacción (confirmada por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/ PE al 35-40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 59 % (150 mg, sólido blancuzco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.45 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H),

3.70 (bs, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.36-1.30 (m, 4H), 1.16-1.00 (m, 8H), 0.75 (t, J = 6.40 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 554.2 ($M^{+}+2$), Tr. 3.08 min, 94.37 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.43 min, 95.0 % (Máx).

Ejemplo 5

Ácido 3-((3-Butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

5

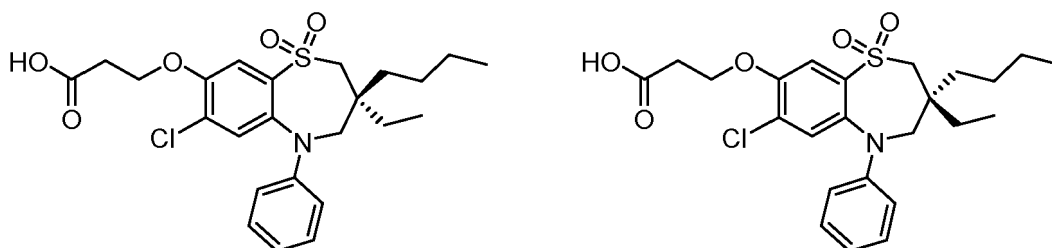


A una solución agitada de 3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoato de etilo (Intermedio 12; 3.0 g 5.9 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) a temperatura ambiente, HCl (6N, 30 ml) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 100 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM de 5-10 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 73 % (205 mg, sólido blancuzco).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.46 (bs, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (bs, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.51-1.32 (m, 4H), 1.24-0.99 (m, 4H), 0.75 (t, J = 6.80 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 482.2 ($M^{+}+2$), Tr. 2.78 min, 96.49 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.83 min, 97.44 % (Máx).

Ejemplos 6 y 7

Ácido (S)-3-((3-Butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico y ácido (R)-3-((3-Butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



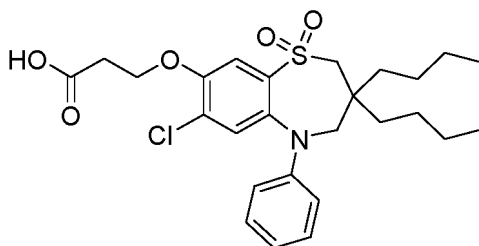
Los dos enantiómeros del ácido 3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico (Ejemplo 5; 100 mg, 0.20 mmol) se separaron mediante SFC preparativa quiral (Método E); fase móvil: CO_2 : MeOH (60:40); longitud de onda: 210 nm; tiempo de ciclo: 5 min; contrapresión: 100 bar. El material se concentró bajo 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.

Enantiómero 1: Rendimiento: 25 % (25 mg, sólido blanco). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.49 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.50-1.33 (m, 4H), 1.15-0.98 (m, 4H), 0.74 (t, J = 4.40 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 482.1 ($M^{+}+2$), Tr. 2.81 min, 95.89 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.87 min, 98.01 % (Máx). SFC quiral: (Método D) Tr. 2.71 min, 98.45 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 15 % (15 mg, sólido blanco). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.37 (bs, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 b(s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.15-0.99 (m, 4H), 0.74 (t, J = 4.40 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 482.1 ($M^{+}+2$), Tr. 2.81 min, 96.76 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.87 min, 99.5 % (Máx). SFC quiral: (Método D) Tr. 4.33 min, 100 % (Máx).

Ejemplo 8

Ácido 3-((3,3-Dibutil-7-cloro-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

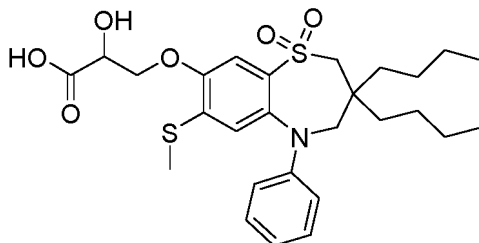


A una solución agitada de 3-((3,3-dibutil-7-cloro-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoato de etilo (Intermedio 19; 1.0 g, 1.86 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente, HCl (6N, 10 ml) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a 100 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 35-40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 89 % (100 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.49 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (bs, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.71 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 1.40-1.29 (m, 5H), 1.13-0.99 (m, 7H), 0.75 (t, J = 4.40 Hz, 6H). LCMS: (Método E) 509.1 (M⁺+H), Tr. 2.80 min, 91.44 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.36 min, 96.12 % (Máx)

Ejemplo 9

Ácido 3-((3,3-Dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi)propanoico

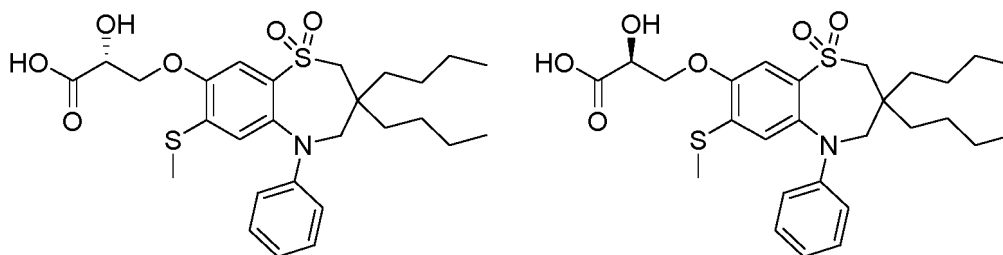


A una solución agitada de 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi)propanoato de metilo (Intermedio 20; 50 mg, 0.00009 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente, se agregó en forma de gotas HCl (6N, 1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante Prep-HPLC (Método A) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 23 % (11 mg, sólido blanco).

RMN ¹H(400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.50 (bs, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.51-1.29 (m, 4H), 1.23-1.02 (m, 8H), 0.85-0.75 (m, 6H). LCMS: (Método A) 536.2 (M⁺+H), Tr. 2.84 min, 97.46 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.94 min, 98.00 % (Máx).

Ejemplos 10 y 11

Ácido (S)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi)propanoico y ácido (R)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi)propanoico



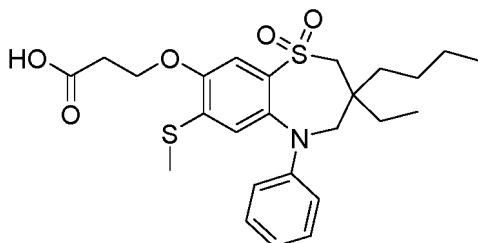
Los dos enantiómeros del ácido 3-((3,3-dibutyl-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5- benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico racémico (Ejemplo 9; 2.9 g, 5.41 mmol) se separaron mediante SFC quiral (método G). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Enantiómero 1: Rendimiento: 7.8 % (7.3 mg, sólido blanco).RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.35 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.33-4.15 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.51-1.25 (m, 4H), 1.24-0.93 (m, 8H), 0.77 (t, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: (Método A) 536.3 (M⁺+H), Tr. 2.82 min, 95.59 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.77 min, 99.06 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 2.47 min, 99.16 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 8 % (7.7 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.33-4.15 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.49-1.25 (m, 4H), 1.24-0.93 (m, 8H), 0.77 (t, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: (Método A) 536.2 (M⁺+H), Tr. 2.82 min, 94.18 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.78 min, 96.55 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 3.24 min, 91.11 % (Máx).

Ejemplo 12

Ácido 3-((3-Butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

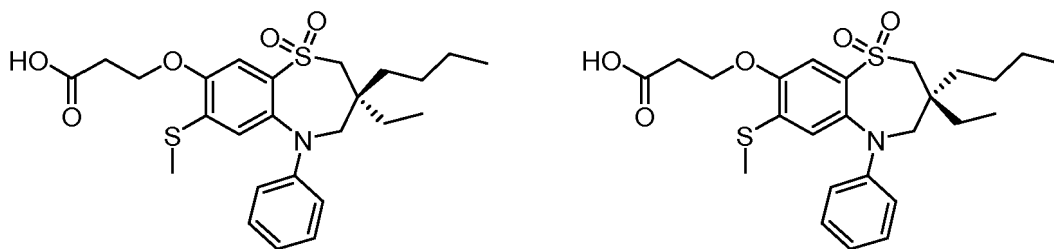


A una solución agitada de 3-((3-butyl-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoato de etilo (Intermedio 24; 1.3 g 2.5 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a temperatura ambiente, se agregó en forma de gotas HCl (6N, 13 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a 100 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante Prep-HPLC (Método A) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 83 % (235 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.32 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (bs, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.56-1.31 (m, 4H), 1.20-1.10 (m, 4H), 0.76 (t, J = 5.20 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 492.1 (M⁺+H), Tr. 2.82 min, 98.71 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.76 min, 99.16 % (Máx).

Ejemplos 13 y 14

Ácido (S)-3-((3-Butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico y ácido (R)-3-((3-butyl-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



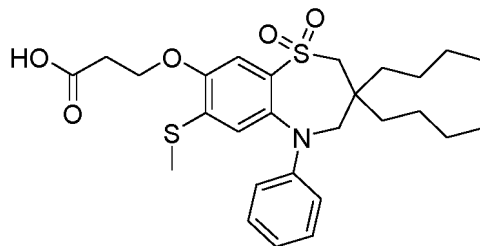
Los dos enantiómeros del ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico (Ejemplo 10; 140 mg, 0.28 mmol) se separaron mediante SFC preparativa quiral (Método D); fase móvil: CO₂: MeOH (60:40); longitud de onda: 210 nm; tiempo de ciclo: 3 min; contrapresión: 100 bar. El material se concentró bajo 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.

Enantiómero 1: Rendimiento: 38 % (53 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.31 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (bs, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.54-1.31 (m, 4H), 1.14-1.04 (m, 4H), 0.77 (t, J = 6.40 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 492.1 (M⁺+H), Tr. 2.74 min, 98.94 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.76 min, 97.76 % (Máx). SFC quiral: (Método B) Tr. 2.34 min, 100 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 10 % (14 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.31 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (bs, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.10 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 4H), 0.77 (t, J = 6.40 Hz, 6H). LCMS: (Método C) 492.1 (M⁺+H), Tr. 2.74 min, 99.69 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.87 min, 99.5 % (Máx). SFC quiral: (Método B) Tr. 2.78 min, 99.24 % (Máx).

Ejemplo 15

Ácido 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

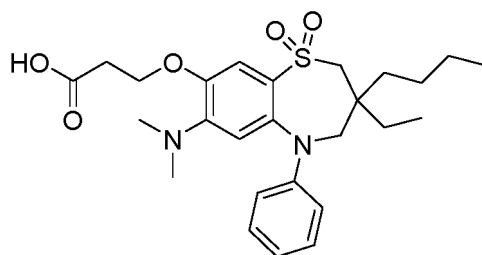


A una solución agitada de 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoato de etilo (Intermedio 26; 200 mg, 0.37 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se agregó en forma de gotas HCl (10 %, 20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío para obtener la masa cruda. La masa cruda se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash para producir el compuesto del título. Rendimiento: 22 % (0.04 g, líquido incoloro).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.46 (bs, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (bs, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.43-1.30 (m, 4H), 1.18-1.02 (m, 8H), 0.77 (t, J = 8.00 Hz, 6H). LCMS: (Método E) 520.2 (M⁺+H), Tr. 3.00 min, 92.89 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.24 min, 92.03 % (Máx).

Ejemplo 16

Ácido 3-((3-Butil-7-(dimetilamino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

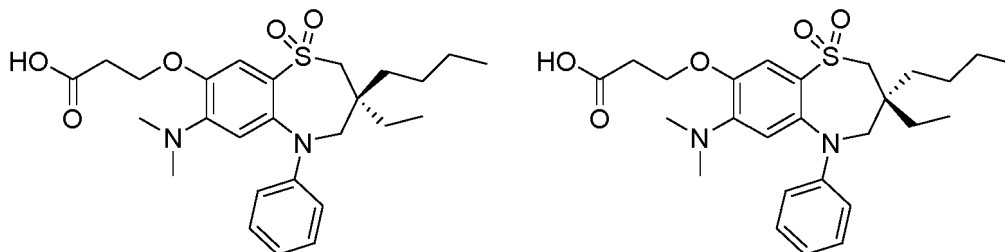


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 28; 100 mg, 0.24 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (27 mg, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó en forma de gotas β-propiolactona (19 mg, 0.26 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (2 ml) y se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 3 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 15 % (18 mg, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.55-1.39 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.25-0.95 (m, 4H), 0.85-0.67 (m, 6H). LCMS: (Método A) 489.3 (M⁺+H), Tr. 2.70 min, 97.55 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 4.65 min, 97.46 % (Máx).

Ejemplos 17 y 18

Ácido (S)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico y ácido (R)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



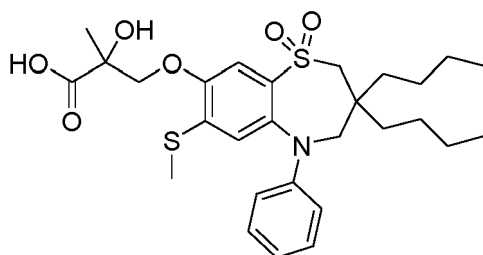
Los dos enantiómeros del ácido 3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico (Ejemplo 16; 86 mg, 0.17 mmol) se separaron mediante SFC quiral (método H). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Enantiómero 1: Rendimiento: 25 % (22 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.41 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.60-1.18 (m, 4H), 1.19-0.92 (m, 4H), 0.78-0.73 (m, 6H). LCMS: (Método A) 489.1 (M⁺+H), Tr. 2.75 min, 98.71 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 4.63 min, 98.12 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 2.37 min, 100 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 21 % (18.5 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.41 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.65-0.92 (m, 8H), 0.78-0.73 (m, 6H). LCMS: (Método A) 489.2 (M⁺+H), Tr. 2.74 min, 99.41 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 4.64 min, 98.06 % (Máx). HPLC quiral: (Método H) Tr. 3.06 min, 99.50 % (Máx).

Ejemplo 19

Ácido 3-((3,3-Dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico

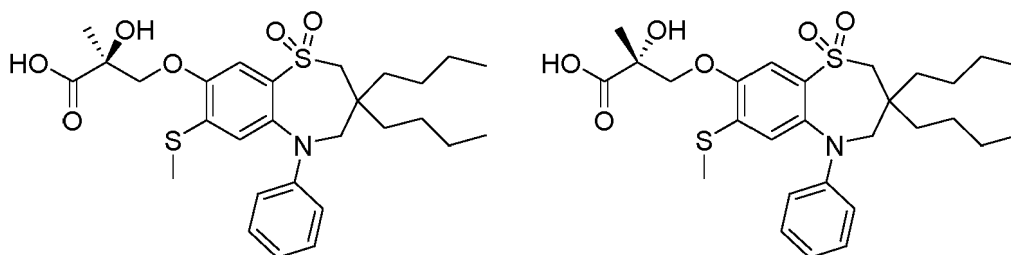


A una solución agitada de 3-((3,3-dibutyl-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (Intermedio 29; 150 mg, 0.26 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (4:1, 5 ml), se agregó hidróxido de litio (33 mg, 0.76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido (1.5 N, pH~4) y luego se diluyó con agua enfriada con hielo (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 8 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 70 % (100 mg, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7.31 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.44-1.27 (m, 7H), 1.20-1.02 (m, 8H), 0.77 (t, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: (Método E) 550.0 (M⁺+H), Tr. 3.11 min, 98.54 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.10 min, 99.14 % (Máx).

Ejemplos 20 y 21

Ácido (S)-3-((3,3-dibutyl-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico y ácido (R)-3-((3,3-dibutyl-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico



Los dos enantiómeros del ácido 3-((3,3-dibutyl-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico racémico (Ejemplo 19; 75 mg, 0.13 mmol) se separaron mediante SFC quiral (método H). El material se concentró bajo 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.

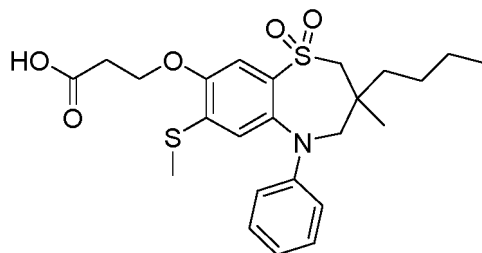
Cada una de las dos fracciones luego se trató individualmente para purificación adicional. El residuo obtenido se acidificó con HCl diluido (1.5 N, pH~4) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío a 40 °C para producir un enantiómero del compuesto del título purificado.

Enantiómero 1: Rendimiento: 26 % (10 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.71 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.51-1.27 (m, 8H), 1.24-0.95 (m, 8H), 0.77 (t, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: (Método E) 550.1 (M⁺+H), Tr. 3.15 min, 92.15 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.05 min, 96.01 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 2.61 min, 95.05 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 26 % (10 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.66 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.51-1.27 (m, 8H), 1.24-0.95 (m, 8H), 0.77 (t, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: (Método E) 550.0 (M⁺+H), Tr. 3.15 min, 94.83 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.05 min, 96.40 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 4.62 min, 97.50 % (Máx).

Ejemplo 22

Ácido 3-((3-butyl-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

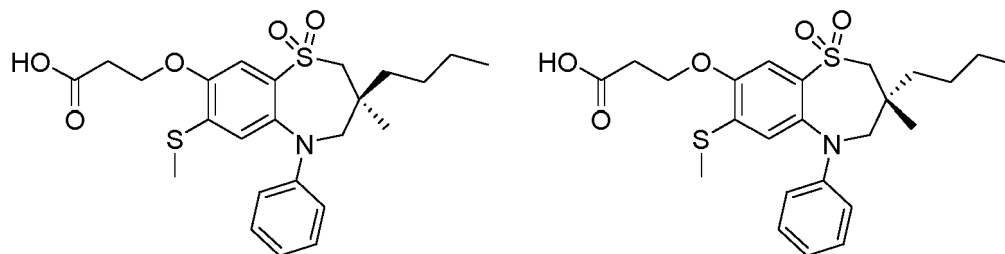


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 35; 300 mg, 0.74 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (91 mg, 0.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó en forma de gotas una solución de β-propiolactona (58.6 mg, 0.81 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 3 ml) y se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 3 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 17 % (60 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método E) 478.0 (M⁺+H), Tr. 2.88 min, 97.42 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.50 min, 97.96 % (Máx).

Ejemplos 23 y 24

Ácido (S)-3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico y ácido (R)-3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



Los dos enantiómeros del ácido 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico (Ejemplo 22; 60 mg, 0.12 mmol) se separaron mediante SFC quiral (método H). El material se concentró bajo 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.

Cada una de las dos fracciones luego se trató individualmente para purificación adicional. El residuo obtenido se acidificó con HCl diluido (1.5 N, pH~4) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío a 40 °C para producir un enantiómero purificado del compuesto del título.

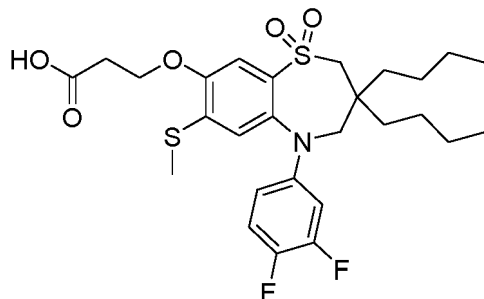
Enantiómero 1: Rendimiento: 30 % (18 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.58-1.42 (m, 1H), 1.33-1.12 (m, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método E) 478.2 (M⁺+H), Tr. 2.89 min, 98.93 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.50 min, 98.36 % (Máx). SFC quiral: (Método K) Tr. 8.44 min, 99.61 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 13 % (8.2 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.78 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.58-1.42 (m, 1H), 1.33-1.12 (m, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (Método E) 478.2 (M⁺+H), Tr. 2.89 min, 97.83 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.50 min, 96.14 % (Máx). SFC quiral: (Método K) Tr. 9.49 min, 98.42 % (Máx).

Ejemplo 25

Ácido
il)oxi)propanoico

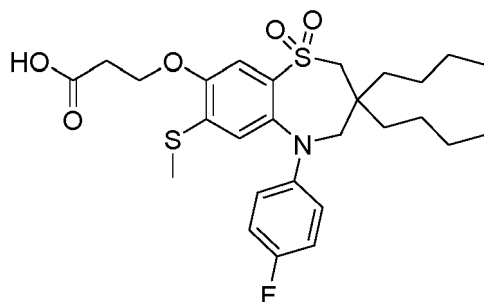
3-((3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-



- 5 A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 40; 100 mg, 0.21 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (26 mg, 0.23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó en forma de gotas una solución de β-propiolactona (15 mg, 0.21 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 3 ml) y se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 4 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante HPLC Prep (Método A) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 17 % (19.5 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.47 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.77-7.05 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71-6.64 (m, 1H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.45-1.25 (m, 4H), 1.20-1.05 (m, 8H), 0.86-0.81 (m, 6H). LCMS: (Método E) 556.0 (M⁺+H), Tr. 3.19 min, 97.95 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.25 min, 97.84 % (Máx).

Ejemplo 26

Ácido 3-((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

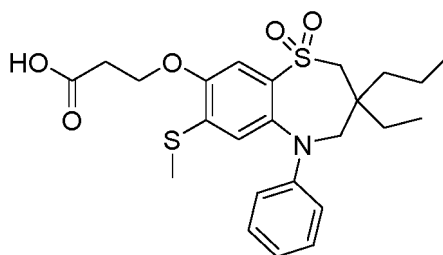


- 20 A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 44; 100 mg, 0.21 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (26 mg, 0.23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó en forma de gotas una solución de β-propiolactona (17 mg, 0.23 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 3 ml) y se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 4 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 60 % (70 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.41 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.09 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 4.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.49-1.37 (m, 4H), 1.20-0.97 (m, 8H), 0.78-0.75 (m, 6H). LCMS: (Método E) 537.8 (M⁺+H), Tr. 3.19 min, 95.96 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.22 min, 95.82 % (Máx).

Ejemplo 27

- 35 Ácido 3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

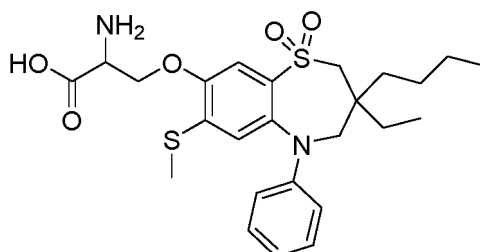


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-Etil-8-hidroxi-7-(metiltio)-5-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 50; 300 mg, 0.74 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (92 mg, 0.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Luego se agregó en forma de gotas una solución de β -propiolactona (53 mg, 0.74 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 3 ml) y se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 6 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 5 % (12 mg, sólido marrón pálido).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.47 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 3H), 1.24-1.19 (m, 2H), 0.81-0.55 (m, 6H). LCMS: (Método E) 478.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Tr. 2.88 min, 94.89 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.37 min, 95.20 % (Máx).

Ejemplo 28

O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)serina

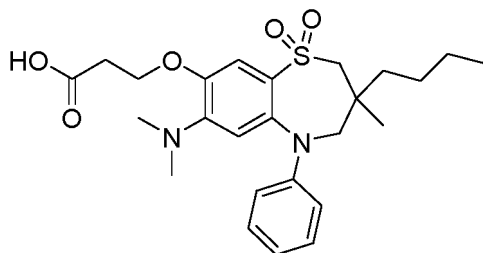


A una solución agitada de O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)serinato de metilo (Intermedio 53; 170 mg, 0.33 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se agregó hidróxido de litio (28 mg, 0.65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se filtró, se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 24 %; gel de sílice: 230-400 de malla). El residuo obtenido se volvió a purificar mediante HPLC Prep (método A) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 58 % (95 mg, sólido blanco).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 7.91-7.61 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.59-3.57 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.61-1.41 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.29-0.97 (m, 4H), 0.81-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método E) 507.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$), Tr. 2.26 min, 99.37 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 4.46 min, 99.16 % (Máx).

Ejemplo 29

Ácido 3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-metil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

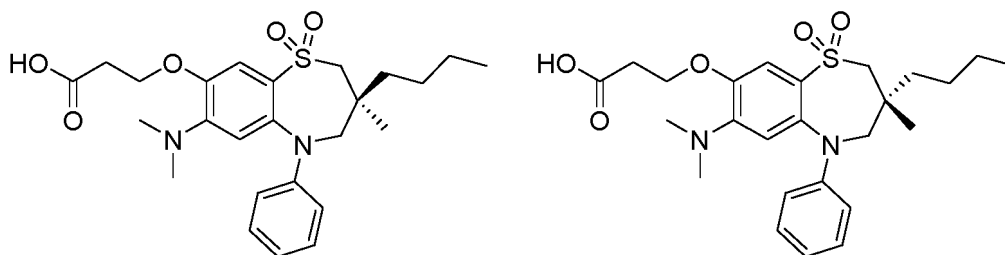


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-Butil-7-(dimetilamino)-8-hidroxi-3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 86; 600 mg, 1.40 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (167 mg, 1.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó en forma de gotas una solución de β -propiolactona (118 mg, 1.6 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 5 ml) y se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y solución salina (15 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 3 %; gel de sílice: 230-400 de malla) y se purificó de nuevo mediante HPLC Prep (Método A) para producir el compuesto del título.

LCMS: (Método E) 474.8 (M^+H), Tr. 2.12 min, 98.47 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 4.43 min, 99.05 % (Máx).

Separación de enantiómeros:

Ácido (S)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzo-tiazepin-8-il)oxi)propanoico y ácido (R)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



Los dos enantiómeros del ácido 3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-metil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico (140 mg, 0.29 mmol) se separaron mediante SFC quiral (método F). El material se concentró bajo 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.

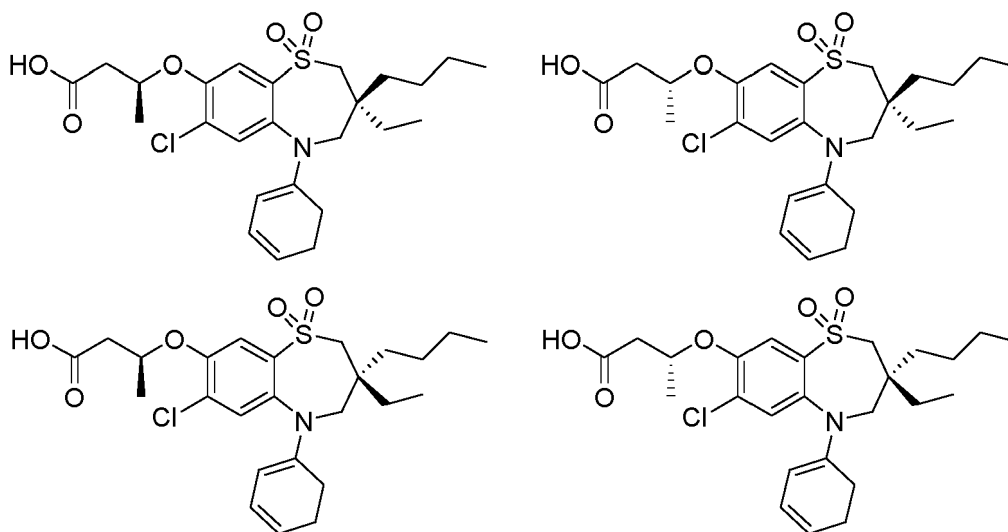
Cada una de las dos fracciones luego se trató individualmente para purificación adicional. El residuo obtenido se acidificó con HCl diluido (1.5 N, pH~4) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío a 40 °C para producir un enantiómero purificado del compuesto del título.

Enantiómero 1: Rendimiento: 30 % (42 mg, sólido blancuzco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.42 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91-3.32 (m, 2H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.47-1.18 (m, 3H), 1.17-1.05 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.85-0.78 (m, 3H). LCMS: (Método E) 475.1 (M^+H), Tr. 2.08 min, 99.82 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 4.44 min, 99.39 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 2.2 min, 100 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 35 % (50 mg, sólido blancuzco). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89-3.31 (m, 2H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.47-1.18 (m, 3H), 1.17-1.05 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.85-0.78 (m, 3H). LCMS: (Método A) 475.2 (M^+H), Tr. 2.60 min, 98.32 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 4.43 min, 99.79 % (Máx). HPLC quiral: (Método H) Tr. 2.82 min, 93.27 % (Máx).

Ejemplo 30

Ácido 3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico (diastereómeros individuales)



Diastereómeros 1 y 2

- 5 A una solución agitada del enantiómero 2 de 1,1-dióxido de 3-butil-7-cloro-3-etil-8-hidroxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 11; 0.22 g, 0.52 mmol) en THF seco (5 ml), se agregó tert-butoxido de potasio (0.06 g, 0.52 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó lentamente una solución de 4-metiloxetan-2-ona (0.05 g, 0.58 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se
- 10 apagó con HCl diluido (1.5 N, 1 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío a 50 °C. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 30-40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir una mezcla de diastereómeros 1 y 2 del compuesto del título.

- 15 Diastereómeros 1 y 2: Rendimiento: 27 % (0.07 g, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.55 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.71 (bs, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 6H), 1.23-1.09 (m, 4H), 0.72 (t, J = 5.6 Hz, 6H). LCMS: (Método E) 494.1 (M⁺+H), Tr. 2.73 min, 98.62 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.06 min, 98.06 % (Máx).

- 20 Los dos diastereómeros (60 mg, 0.12 mmol) se separaron mediante SFC (método J). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al diastereómero 1 y la segunda primera fracción de elución correspondió al diastereómero 2.

- 25 Diastereómero 1: Rendimiento: 23 % (14 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.55 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.81 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.72 (bs, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.61-2.59 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 6H), 1.09-1.06 (m, 4H), 0.73 (t, J = 7.20 Hz, 6H). LCMS: (Método E) 494.1 (M⁺+H), Tr. 2.74 min, 99.57 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.06 min, 99.49 % (Máx). SFC quiral: (Método L) Tr. 2.37 min, 99.7 % (Máx).

- 30 Diastereómero 2: Rendimiento: 24 % (14.5 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.55 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.82-4.80 (m, 1H), 3.72 (bs, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 6H), 1.10-1.02 (m, 4H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS: (Método E) 494.1 (M⁺+H), Tr. 2.73 min, 98.95 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.05 min, 99.36 % (Máx). SFC quiral: (Método L) Tr. 2.97 min, 98.74 % (Máx).

Diastereómeros 3 y 4

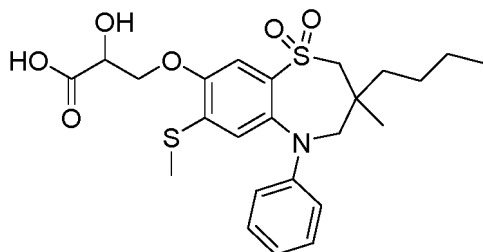
- 35 Una mezcla de diastereómeros 3 y 4 del compuesto del título se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento como anteriormente, a partir de 0.20 g de enantiómero 1 del Intermedio 11. Después de la purificación mediante cromatografía en columna Isolera, el residuo obtenido se volvió a purificar mediante prep-HPLC (método A) para producir el compuesto del título. Los dos diastereómeros no se separaron adicionalmente.

- 40 Diastereómeros 3 y 4: Rendimiento: 29 % (0.07 g, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.83 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.72-2.70 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 6H), 1.18-0.98 (m, 4H), 0.76-0.70 (m, 6H). LCMS: (Método E) 493.1 (M⁺)Tr. 2.72 min, 99.30 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.05 min, 97.83 % (Máx).

- 40 No se conoce La configuración absoluta de los cuatro diastereómeros.

Ejemplo 31

Ácido 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico



5

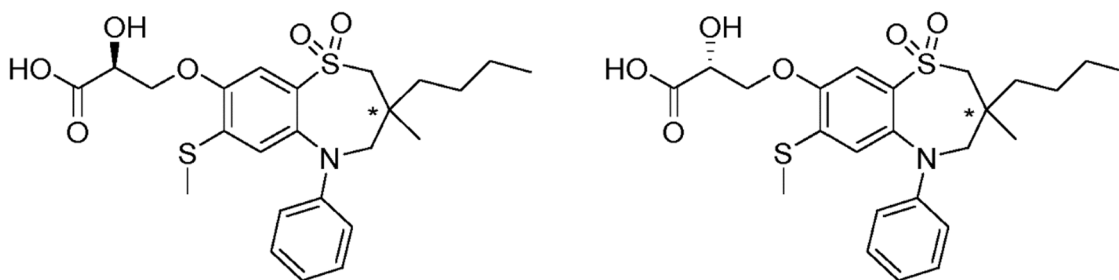
A una solución agitada de 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5- benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo (Intermedio 54; 170 mg, 0.33 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se agregó HCl diluido (7N, 1.7 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 65 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con agua enfriada con hielo (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 8 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 61 % (80 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7.47 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.74-3.41 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.55-1.48 (m, 1H), (1.35-1.22 (m, 5H), 1.14-1.13 (m, 3H), 0.86-0.84 (m, 3H). LCMS: (Método E) 494.0 (M⁺+H), Tr. 2.72 min, 98.87 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.12 min, 99.06 % (Máx).

Ejemplo 32

Ácido 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico (diastereómeros individuales)

20



* los carbonos indicados
son cada uno R o son cada uno S

A una solución agitada de 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5- benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo (Intermedio 55; 200 mg, 0.39 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se agregó HCl diluido (7 N, 1 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 65 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa combinada de EtOAc se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 8 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 61 % (120 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7.37 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.36-1.11 (m, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método E) 493.9 (M⁺+H), Tr. 2.40 min, 93.95 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.08 min, 93.40 % (Máx).

Los dos diastereómeros se separaron mediante SFC (método H). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución correspondió al diastereómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al diastereómero 2. Cada una de las dos fracciones luego se trató individualmente para purificación adicional. El residuo obtenido se acidificó con HCl diluido (1.5 N, pH~4) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío a 40 °C para producir un diastereómero purificado del compuesto del título.

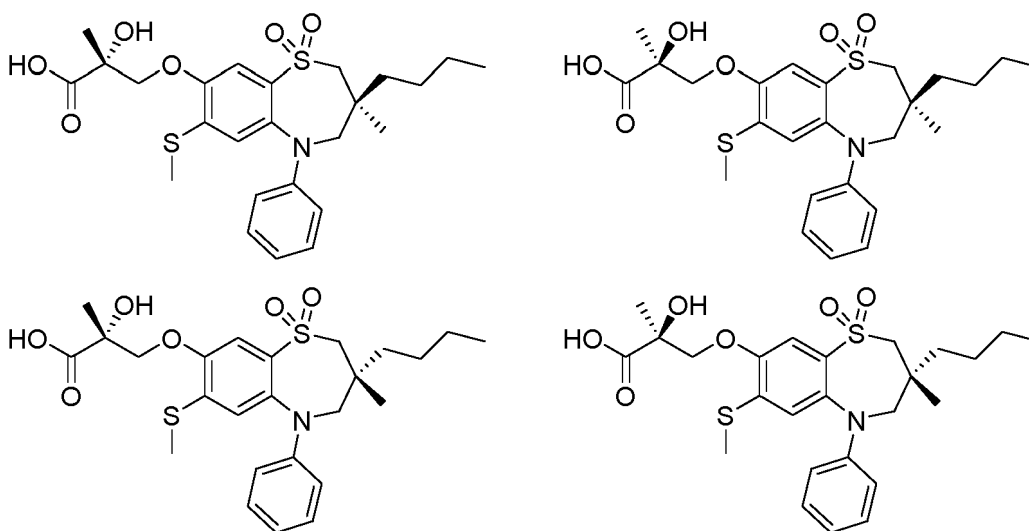
Diastereómero 1: Rendimiento: 36 % (22 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.37 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.56-1.39 (m, 1H), 1.36-1.11 (m, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método E) 493.9 (M⁺+H), Tr. 2.39 min, 98.39 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.11 min, 99.74 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 3.36 min, 100 % (Máx).

Diastereómero 2: Rendimiento: 41 % (25 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.37 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.56-1.39 (m, 1H), 1.36-1.11 (m, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (Método E) 493.9 (M⁺+H), Tr. 2.39 min, 97.50 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.08 min, 98.48 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 4.39 min, 98.97 % (Máx).

No se conoce la configuración absoluta de los dos diastereómeros.

Ejemplo 33

Ácido 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico (diastereómeros individuales)



Diastereómeros 1 y 2

A una solución agitada de diastereómeros 1 y 2 de 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (Intermedio 56; 250 mg, 0.48 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se agregó HCl diluido (6 N, 5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y solución salina (15 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró, se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 50-60 %; gel de sílice: 230-400 de malla). El residuo obtenido se volvió a purificar mediante HPLC Prep (Método A) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 25 % (60 mg, sólido blanco).

LCMS: (Método E) 507.8 (M⁺+H), Tr. 1.44 min, 99.07 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.18 min, 99.82 % (Máx).

Los dos diastereómeros (60 mg, 0.11 mmol) se separaron mediante SFC quiral (método F). La primera fracción de elución correspondió al diastereómero 1 y la segunda fracción de elución correspondió al diastereómero 2. Cada una de las dos fracciones luego se trató individualmente para purificación adicional. El residuo obtenido se acidificó con HCl diluido (1.5 N, pH~4) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío a 40 °C para producir un diastereómero purificado del compuesto del título.

Diastereómero 1: Rendimiento: 27 % (16 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.75 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 5.65-5.11 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.78 (bs, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.39-1.15 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.81-0.78 (m, 3H). LCMS: (Método E) 508.1 (M⁺+H), Tr. 2.44 min, 98.51 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.23 min, 97.95 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 3.12 min, 100 % (Máx).

Diastereómero 2: Rendimiento: 27 % (16 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.77 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 5.65-5.11 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.78 (bs, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.39-1.15 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.87-0.80 (m, 3H). LCMS: (Método E) 508.1 (M⁺+H), Tr. 2.45 min, 98.38 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.24 min, 98.70 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 3.99 min, 98.85 % (Máx).

Diastereómero 3

A una solución agitada del diastereómero 3 de 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (Intermedio 56; 50 mg, 0.09 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se agregó HCl diluido (6 N, 3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (5 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 50-60 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 54 % (26 mg, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.77 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.37 (bs, 2H), 3.33-3.21 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.85-0.75 (m, 3H). LCMS: (Método A) 508.1 (M⁺+H), Tr. 2.50 min, 96.08 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.19 min, 97.64 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 1.69 min, 100 % (Máx).

Diastereómero 4

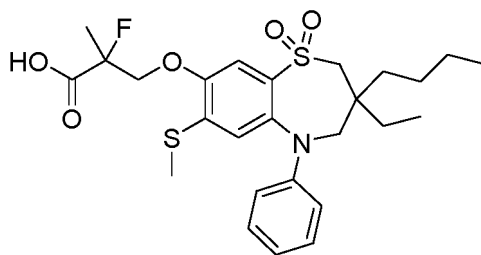
A una solución agitada del diastereómero 4 de 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (Intermedio 56; 60 mg, 0.11 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se agregó HCl diluido (6 N, 3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 50-60 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 33 % (25 mg, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.80 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.79 (bs, 2H), 3.34-3.18 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.43-1.25 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.86-0.82 (m, 3H). LCMS: (Método A) 508.1 (M⁺+H), Tr. 2.49 min, 94.27 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.18 min, 96.78 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 2.75 min, 97.3 % (Máx).

No se conoce La configuración absoluta de los cuatro diastereómeros.

Ejemplo 34

Ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico



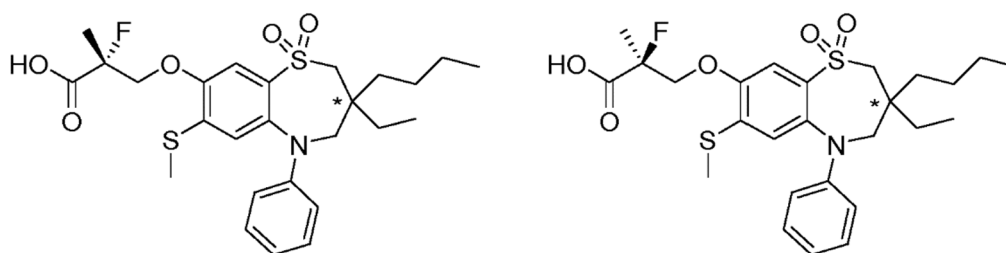
A una solución agitada de 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoato de metilo (Intermedio 59; 40 mg, 0.07 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (7:3, 10 ml), se agregó hidróxido de litio (6.5 mg, 0.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido (1.5 N, pH~4) y se diluyó con agua enfriada con hielo (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml)

y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 9 %; gel de sílice: 230-400 de malla) y el residuo obtenido se volvió a purificar mediante HPLC Prep (Método A) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 13 % (5 mg, sólido blanco).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7.35 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.65-1.54 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.27-0.98 (m, 4H), 0.81-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método E) 524.2 (M⁺+H), Tr. 2.85 min, 97.85 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.77 min, 98.44 % (Máx).

Ejemplo 35

- 10 Ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico (diastereómeros individuales)



* los carbonos indicados
son cada uno R o son cada uno S

Diastereómero 1

- 15 A una solución agitada del diastereómero 1 de 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoato de metilo (Intermedio 60; 50 mg, 0.09 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (7:3, 10 ml), se agregó hidróxido de litio (7.8 mg, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 1 ml) y se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 4 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 68 % (33 mg, sólido blancuzco).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.51 (bs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.23-0.97 (m, 4H), 0.81-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método E) 523.8 (M⁺+H), Tr. 3.02 min, 99.25 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.80 min, 99.45 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 4.84 min, 99.18 % (Máx).

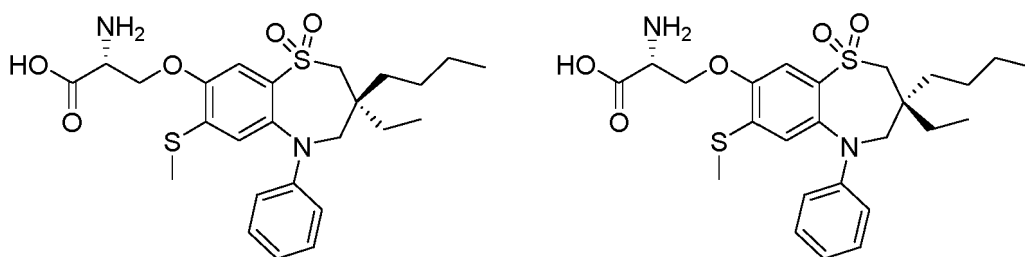
Diastereómero 2

- 30 A una solución agitada del diastereómero 2, 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoato de metilo (Intermedio 60; 55 mg, 0.10 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (7:3, 10 ml), se agregó hidróxido de litio (8.6 mg, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 1 ml) y se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 4 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 62 % (33 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 3.71 (bs, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.37-1.24 (m, 3H), 1.18-0.95 (m, 4H), 0.79-0.72 (m, 6H). LCMS: (Método E) 523.8 (M⁺+H), Tr. 3.02 min, 99.47 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.80 min, 99.60 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 5.52 min, 98.89 % (Máx).

No se conoce la configuración absoluta de los dos diastereómeros.

40 Ejemplo 36

O-((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-D-serina y O-((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-D-serina



Diastereómero 1

A una solución agitada del diastereómero 1 de O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-D-serinato de metilo (Intermedio 63; 400 mg, 0.77 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (7:3, 10 ml), se agregó hidróxido de litio (64 mg, 1.53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y solución salina (15 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 24 %; gel de sílice: 230-400 de malla). El residuo obtenido se volvió a purificar mediante HPLC Prep (Método A) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 10 % (38 mg, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7.89-7.77 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.64-1.31 (m, 4H), 1.21-0.95 (m, 4H), 0.88-0.68 (m, 6H). LCMS: (Método F) 507.1 (M⁺+H), Tr. 2.60 min, 93.95 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 4.55 min, 96.16 % (Máx).

Diastereómero 2

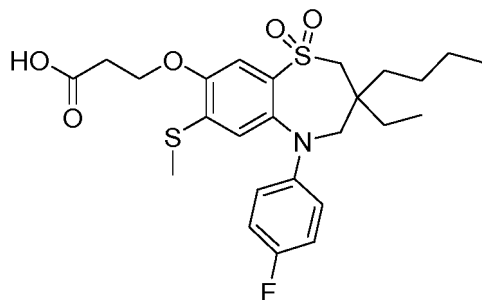
A una solución agitada del diastereómero 2 de O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)-D-serinato de metilo (Intermedio 63; 370 mg, 0.71 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (7:3, 10 ml), se agregó hidróxido de litio (59 mg, 1.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y solución salina (15 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 24 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 14 % (53 mg, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7.35 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.64-1.31 (m, 4H), 1.21-0.95 (m, 4H), 0.88-0.68 (m, 6H). LCMS: (Método F) 507.2 (M⁺+H), Tr. 2.34 min, 96.63 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 4.55 min, 94.35 % (Máx).

No se conoce la configuración absoluta de los dos diastereómeros.

Ejemplo 37

Ácido 3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



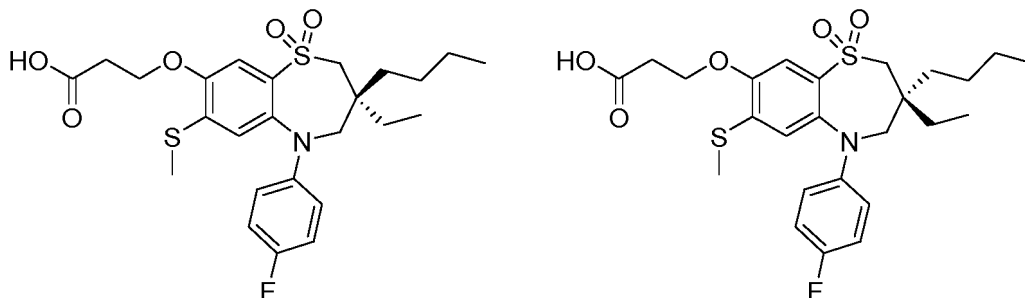
A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 70; 100 mg, 0.22 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (25 mg, 0.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó en forma de gotas una solución de β-propiolactona (15 mg, 0.22 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl

diluido (1.5 N, 1 ml) y se diluyó con agua (1 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró, se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante HPLC Prep (Método A). Las fracciones purificadas se concentraron bajo vacío y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (10 ml). La capa de EtOAc se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 22 % (25 mg, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.42 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 4.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.38-1.37 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 4H), 0.78-0.72 (m, 6H). LCMS: (Método E) 510.0 (M⁺+H), Tr. 3.00 min, 98.19 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.66 min, 98.97 % (Máx).

Ejemplo 38

Ácido (S)-3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico y ácido (R)-3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



Enantiómero 1

A una solución agitada del enantiómero 1 de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 70; 100 mg, 0.22 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (25 mg, 0.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó en forma de gotas una solución de β-propiolactona (15 mg, 0.22 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 1 ml) y se diluyó con agua (1 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 26 % (30 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.26-3.29 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.16-1.16 (m, 4H), 0.78-0.76 (m, 6H). LCMS: (Método E) 510.0 (M⁺+H), Tr. 3.01 min, 95.68 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.02 min, 97.25 % (Máx). HPLC quiral: (Método H) Tr. 2.98 min, 99.49 % (Máx).

Enantiómero 2

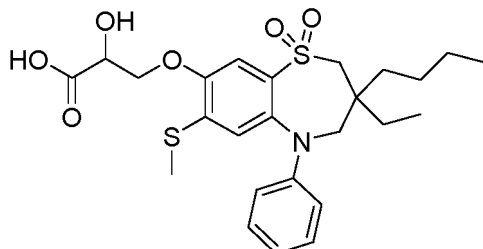
A una solución agitada del enantiómero 2 de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 70; 100 mg, 0.22 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (25 mg, 0.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Una solución de β-propiolactona (15 mg, 0.22 mmol) en THF (1 ml) luego se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 1 ml) y se diluyó con agua (1 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 9 % (10 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 4.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.26-3.29 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.52-1.51 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.24-1.11 (m, 4H), 0.78-0.76 (m, 6H). LCMS: (Método E) 510.0 (M⁺+H), Tr. 3.01 min, 91.43 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.02 min, 93.54 % (Máx). HPLC quiral: (Método H) Tr. 3.32 min, 98.84 % (Máx).

Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Ejemplo 39

Ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico



5

A una solución de metil 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoate (Intermedio 71; 300 mg, 0.57 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), HCl diluido (6N, 9 ml) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se calentó durante 4 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y solución salina (10 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 8-10 % MeOH/DCM; gel de sílice: 230-400 de malla) y el material obtenido se volvió a purificar mediante HPLC Prep (Método A). Las fracciones purificadas se concentraron bajo vacío y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 37 % (110 mg, sólido blanco).

10

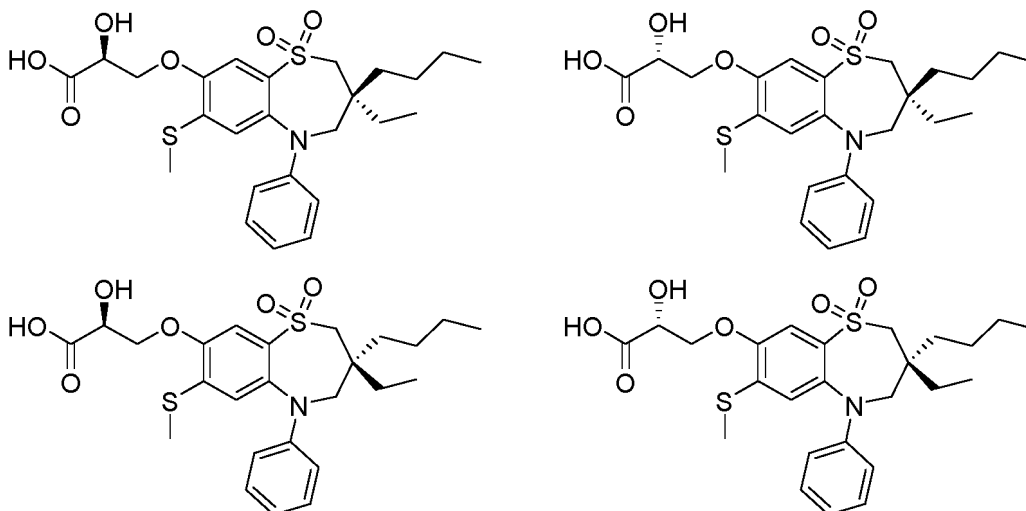
15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.35 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95-3.55 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.22-1.03 (m, 4H), 0.79-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método F) 508.2 (M⁺+H), Tr. 2.57 min, 98.77 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.28 min, 98.17 % (Máx).

20

Ejemplo 40

Ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico (diastereómeros individuales)



25

Diastereómero 1

30

A una solución de diastereómero 1 de 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo (Intermedio 72; 100 mg, 0.19 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), HCl diluido (6N, 2 ml) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml).

La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM de 5-10 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título.

Los diastereómeros 2, 3 y 4 del compuesto del título se obtuvieron siguiendo el mismo procedimiento, a partir de 100 mg de diastereómeros 2, 3 y 4 del Intermedio 72, respectivamente.

Diastereómero 1: Rendimiento: 56 % (55 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.36 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 4H), 0.85-0.65 (m, 6H). LCMS: (Método E) 508.0 (M⁺+H), Tr. 2.89 min, 97.46 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.34 min, 99.12 % (Máx). SFC quiral: (Método I) Tr. 1.67 min, 97.58 % (Máx).

Diastereómero 2: Rendimiento: 61 % (60 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.35 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.65-1.40 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.20-0.97 (m, 4H), 0.80-0.65 (m, 6H). LCMS: (Método E) 508.0 (M⁺+H), Tr. 2.89 min, 97.42 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.34 min, 99.94 % (Máx). SFC quiral: (Método I) Tr. 2.49 min, 99.18 % (Máx).

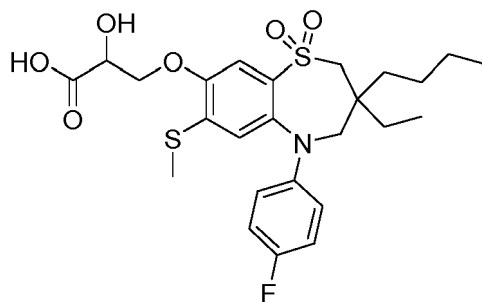
Diastereómero 3: Rendimiento: 56 % (55 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.36 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.65-1.40 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.20-1.03 (m, 4H), 0.79-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método E) 508.1 (M⁺+H), Tr. 2.88 min, 99.97 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.34 min, 98.37 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 2.05 min, 99.25 % (Máx).

Diastereómero 4: Rendimiento: 56 % (55 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.36 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.31 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.62-1.40 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.20-0.95 (m, 4H), 0.79-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método E) 508.0 (M⁺+H), Tr. 2.87 min, 96.68 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.29 min, 98.11 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 3.10 min, 99.51 % (Máx).

No se conoce la configuración absoluta de los cuatro diastereómeros.

Ejemplo 41

Ácido 3-((3-Butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico

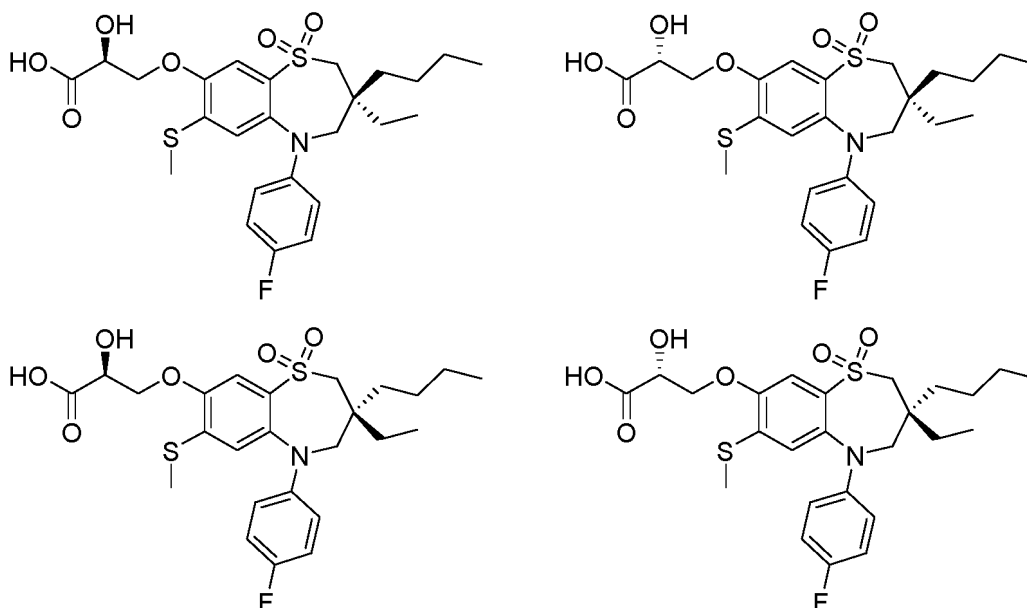


A una solución de 3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoato de metilo (Intermedio 73; 60 mg, 0.11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se agregó HCl diluido (6 N, 2 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 4 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (4 ml) y solución salina (4 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se trituró con hexano para producir el compuesto del título. Rendimiento: 86 % (30 mg, sólido marrón).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 4H), 5.60 (s, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.24 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.36-1.35 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 4H), 0.78-0.76 (m, 6H). LCMS: (Método E) 526.0 (M⁺+H), Tr. 2.88 min, 94.37 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.31 min, 92.62 % (Máx).

Ejemplo 42

Ácido 3-((3-Butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico (diastereómeros individuales)



A una solución de diastereómero 1 de 3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo (Intermedio 74; 30 mg, 0.05 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se agregó HCl diluido (6 N, 2 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 60 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 4 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (4 ml) y solución salina (4 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se trituró con hexano, se filtró y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título.

Los diastereómeros 2, 3 y 4 del compuesto del título se obtuvieron siguiendo el mismo procedimiento, a partir de 30, 10 y 10 mg de diastereómeros 2, 3 y 4 del Intermedio 74, respectivamente.

Diastereómero 1: Rendimiento: 10 % (3 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 4.69-4.58 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 6H). LCMS: (Método E) 526.0 (M⁺+H), Tr. 2.88 min, 92.83 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.37 min, 96.85 % (Máx), SFC quiral: (Método G) Tr. 11.85 min, 100 % (Máx).

Diastereómero 2: Rendimiento: 17 % (5 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 4.28-4.27 (m, 3H), 3.68-3.50 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.23-1.02 (m, 4H), 0.77-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método E) 526.0 (M⁺+H), Tr. 2.87 min, 88.49 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.37 min, 90.21 % (Máx), SFC quiral: (Método G) Tr. 14.73 min, 93.17 % (Máx).

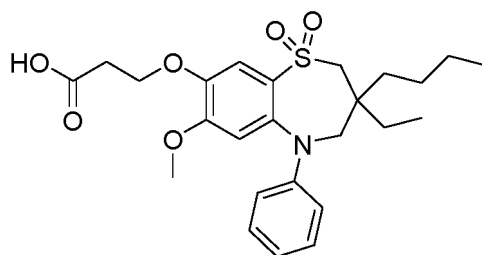
Diastereómero 3: Rendimiento: 42 % (4 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 7.08-6.98 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.46-4.43 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.88-1.61 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.22-1.11 (m, 4H), 0.84-0.83 (m, 6H). LCMS: (Método E) 526.0 (M⁺+H), Tr. 2.88 min, 95.50 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.29 min, 93.24 % (Máx). SFC quiral: (Método G) Tr. 4.02 min, 76.11 % (Máx).

Diastereómero 4: Rendimiento: 40 % (5 mg, sólido blanco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.68-3.50 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 4H), 0.77-0.72 (m, 6H). LCMS: (Método E) 526.2 (M⁺+H), Tr. 5.05 min, 90.29 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.37 min, 91.88 % (Máx), SFC quiral: (Método G) Tr. 5.31 min, 94.4 % (Máx).

No se conoce la configuración absoluta de los cuatro diastereómeros.

Ejemplo 43

Ácido 3-((3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

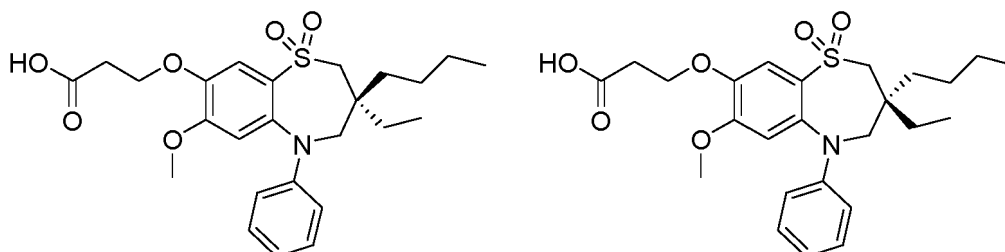


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-Butil-3-etil-8-hidroxi-7-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 75; 200 mg, 0.49 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (62 mg, 0.54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó en forma de gotas una solución de β-propiolactona (35 mg, 0.49 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 1 ml) y se diluyó con agua (1 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 70 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 8 % (12 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72-3.61 (m, 5H), 3.23 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.54-1.30 (m, 4H), 1.24-1.14 (m, 4H), 1.10-1.03 (m, 6H). LCMS: (Método E) 476.0 (M⁺+H), Tr. 2.91 min, 95.24 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.32 min, 94.80 % (Máx).

Ejemplo 44

Ácido (S)-3-((3-Butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico y ácido (R)-3-((3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



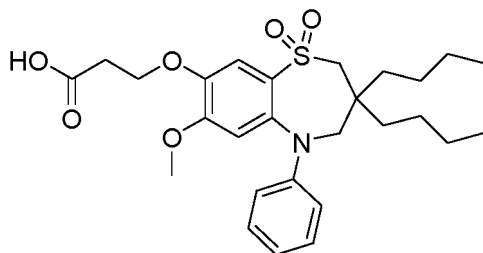
Los dos enantiómeros del ácido 3-((3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico (Ejemplo 43; 75 mg, 0.55 mmol) se separaron mediante el Instrumento SFC quiral (método I). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción 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.

Enantiómero 1: Rendimiento: 6 % (4 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.89-3.58 (m, 5H), 3.22 (s, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 1.55-1.41 (m, 3H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.15-1.14 (m, 3H), 0.79-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método E) 476.0 (M⁺+H), Tr. 2.89 min, 97.91 % (Máx). HPLC: (Método D) Tr. 5.15 min, 98.48 % (Máx). SFC quiral: (Método I) Tr. 3.85 min, 96.61 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 4 % (3 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.13-4.16 (m, 2H), 3.84-3.61 (m, 5H), 3.23 (s, 2H), 2.61-2.59 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 3H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 3H), 0.79-0.74 (m, 6H). LCMS: (Método E) 476.1 (M⁺+H), Tr. 2.89 min, 93.86 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.33 min, 99.15 % (Máx). SFC quiral: (Método I) Tr. 4.64 min, 92.11 % (Máx).

Ejemplo 45

Ácido 3-((3,3-Dibutil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

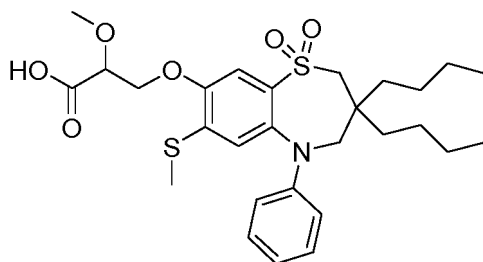


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3,3-Dibutil-8-hidroxi-7-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 77; 230 mg, 0.53 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se agregó tert-butoxido de potasio (65 mg, 0.58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó en forma de gotas una solución de β-propiolactona (38 mg, 0.53 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 1 ml) y luego se diluyó con agua (1 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: EtOAc/PE al 40 %; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 2 % (5 mg, sólido blancuzco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81-3.60 (m, 5H), 3.24 (s, 2H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.42-1.30 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 8H), 0.79-0.75 (m, 6H). LCMS: (Método E) 504.3 (M⁺ + H), Tr. 2.92 min, 96.63 % (Máx). HPLC: (Método D) Tr. 5.66 min, 96.82 % (Máx).

Ejemplo 46

Ácido 3-((3,3-Dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoico

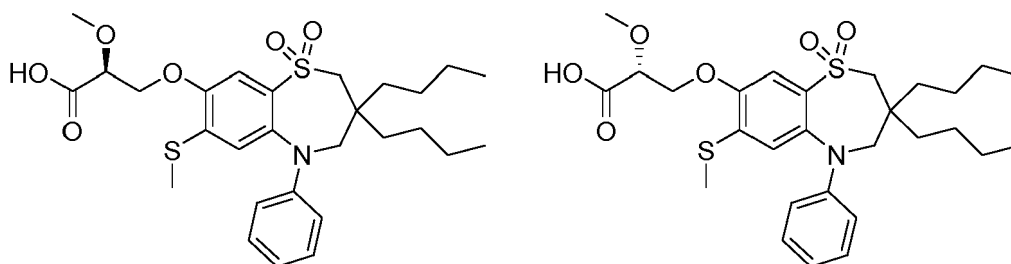


A una solución agitada de 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoato de metilo (Intermedio 78; 30 mg, 0.053 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (1:1, 2 ml), se agregó hidróxido de litio (3 mg, 0.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 1 ml) y se diluyó con agua (1 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento: 69 % (20 mg, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.90 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 8H), 0.78-0.75 (m, 6H). LCMS: (Método E) 550.1 (M⁺+H), Tr. 3.17 min, 91.21 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.13 min, 92.03 % (Máx).

Ejemplo 47

Ácido (R)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoico y ácido (S)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoico



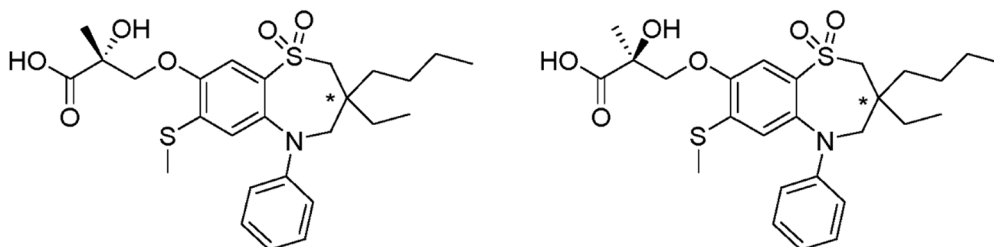
Los dos enantiómeros del ácido 3-((3,3-dibutyl-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5- benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoico racémico (Ejemplo 46; 40 mg, 0.072 mmol) se separaron mediante SFC quiral (método H). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción de elución corresponde al enantiómero 1 y la segunda fracción de elución corresponde al enantiómero 2. Se desconoce la configuración absoluta de los dos enantiómeros.

Enantiómero 1: Rendimiento: 7.5 % (3 mg, sólido gris). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07-6.98 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 4.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.54-1.40 (m, 4H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.27-1.15 (m, 4H), 1.12-1.11 (m, 2H), 0.83-0.81 (m, 6H). LCMS: (Método G) 550.3 (M⁺+H), Tr. 2.55 min, 96.05 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.21 min, 93.44 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 4.0 min, 98.66 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 20 % (8 mg, sólido marrón claro). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.17 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 3H), 2.19-2.13 (m, 3H), 1.42-1.30 (m, 4H), 1.14-1.04 (m, 8H), 0.79-0.75 (m, 6H). LCMS: (Método E) 550.3 (M⁺+H), Tr. 3.21 min, 93.47 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 6.21 min, 93.11 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 4.95 min, 98.08 % (Máx).

Ejemplo 48

Ácido 3-((3-Butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoio (diastereómeros individuales)



* los carbonos indicados
son cada uno R o son cada uno S

A una solución de diastereómero 1 de 3-((3-butyl-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5- benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (Intermedio 79; 50 mg, 0.09 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se agregó HCl diluido (6 N, 3 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La parte orgánica se filtró, se concentró bajo vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 8 %; gel de sílice: 230-400 de malla). El material obtenido se volvió a purificar mediante HPLC Prep (Método A) para producir el compuesto del título.

Los diastereómeros 2 del compuesto del título se obtuvieron siguiendo el mismo procedimiento, a partir de 50 mg de diastereómeros 2 del Intermedio 79.

Diastereómero 1: Rendimiento: 30 % (15 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.32 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 3H), 1.35-1.32 (m, 3H), 1.16-0.93 (m, 4H), 0.81-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método E) 522.2 (M⁺+H), Tr. 2.84 min, 99.07 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.45 min, 99.39 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 2.08 min, 100 % (Máx).

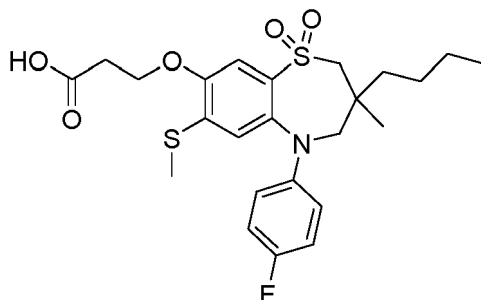
Diastereómero 2: Rendimiento: 30 % (13 mg, sólido blancuzco). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.70 (bs, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.39 (bs, 1H), 4.12 (s,

2H), 3.78 (bs, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.18-1.03 (m, 4H), 0.81-0.71 (m, 6H). LCMS: (Método E) 522.2 ($M^+ + H$), Tr. 2.84 min, 99.52 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.45 min, 99.03 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 3.47 min, 99.81 % (Máx).

No se conoce la configuración absoluta de los dos diastereómeros.

5 Ejemplo 49

Ácido 3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico

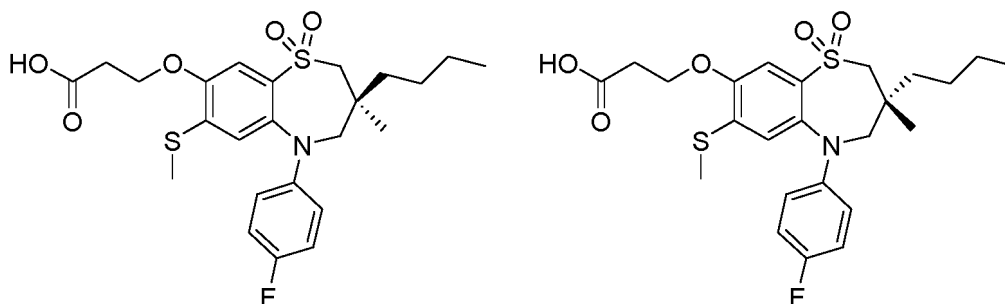


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-metil-7-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 83; 150 mg, 0.35 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se agregaron K_2CO_3 (219 mg, 1.5 mmol), ácido 3-cloropropionico (80 mg, 0.74 mmol) y yoduro de potasio (23 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 80 °C y el progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 2 ml) y se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 100°/EtOAc/PE; gel de sílice: 230-400 de malla). El compuesto obtenido se purificó mediante HPLC Prep (método B) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 51 % (90 mg, sólido blanco).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (s, 1H), 7.00-6.97 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 5H), 1.12 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: (Método E) 496.2 ($M^+ + H$), Tr. 2.74 min, 98.94 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.48 min, 99.70 % (Máx).

Ejemplo 50

Ácido (S)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico y ácido (R)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



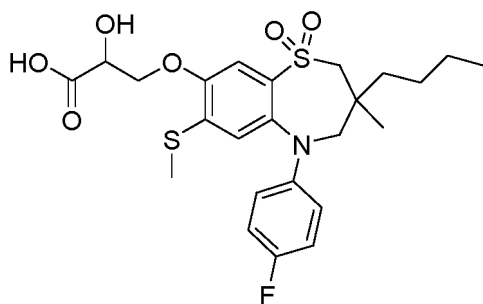
Los dos enantiómeros del ácido 3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico (Ejemplo 49; 78 mg, 0.15 mmol) se separaron mediante SFC quiral (método H). El material se concentró bajo vacío a 40 °C. La primera fracción 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.

Enantiómero 1: Rendimiento: 25 % (20 mg, sólido blancuzco). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (s, 1H), 6.99-6.97 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 4.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.36-1.22 (m, 5H), 1.12 (s, 3H), 0.9-0.84 (m, 3H). LCMS: (Método G) 496.2 ($\text{M}^+\text{+H}$), Tr. 2.30 min, 99.12 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.45 min, 97.07 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 4.85 min, 99.04 % (Máx).

Enantiómero 2: Rendimiento: 25 % (20 mg, sólido blancuzco). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (s, 1H), 7.03-6.95 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 5H), 1.12 (s, 3H), 0.87-0.84 (m, 3H). LCMS: (Método G) 496.2 ($\text{M}^+\text{+H}$), Tr. 2.30 min, 96.29 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.44 min, 93.92 % (Máx). SFC quiral: (Método H) Tr. 6.01 min, 98.11 % (Máx).

Ejemplo 51

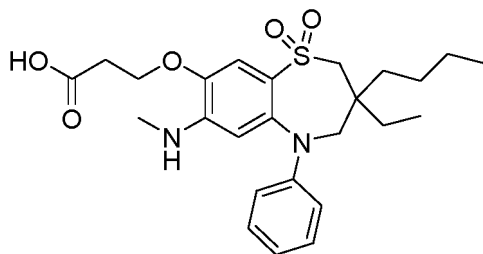
Ácido 3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico



A una solución de 3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoato de metilo (Intermedio 84; 160 mg, 0.3 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se agregó HCl ac. (6 N, 2 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 80 °C. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna Isolera (eluyente: 4 % MeOH/DCM; gel de sílice: 230-400 de malla) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 32 % (50 mg, sólido blanco). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.60-3.41 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.61-1.45 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 5H), 1.11 (s, 3H), 0.88-0.82 (m, 3H). LCMS: (Método E) 512.0 ($\text{M}^+\text{+H}$), Tr. 2.80 min, 95.41 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.09 min, 95.85 % (Máx).

Ejemplo 52

Ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metilamino)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico



A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-(metilamino)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Intermedio 87; 100 mg, 0.24 mmol) en THF (3 ml), se agregó tert-butoxido de potasio (22.3 mg, 0.19 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó en forma de gotas una solución de β -propiolactona (10.6 mg, 0.15 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido (1.5 N, 2 ml) y se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y solución salina (5 ml). La parte orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna

Isolera (eluyente: MeOH/DCM al 8-15 %; gel de sílice: 230-400 de malla) y el material obtenido se volvió a purificar mediante HPLC Prep (método A) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 5 % (6 mg, sólido marrón pálido).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.43 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.86 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (bs, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.48-1.26 (m, 2H), 1.25-0.95 (m, 4H), 0.79-0.73 (m, 6H). LCMS: (Método A) 475.0 ($M^+ + H$), Tr. 2.95 min, 98.63 % (Máx). HPLC: (Método B) Tr. 5.47 min, 97.83 % (Máx).

Ensayos biológicos

Protocolo de ensayo IBAT (h/m)

Se sembraron 10,000 células (células que sobreexpresan IBAT Humano o de Ratón) en una placa de 96 pocillos (Corning CLS3809) en 200 μl de medio MEM-alfa (Gibco 12571-063) suplementado con FBS al 10 % (Gibco 10438026) que contenía puromicina (Gibco A1113803) (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y se incubaron a 37 °C en CO_2 al 5 durante 48 horas. Después de la incubación, se decantó el medio de los pocillos y las células se lavaron dos veces con 300 μl de medio MEM-alfa basal (sin FBS). Después de decantar el medio basal MEM-alfa cada vez, las placas se golpearon contra una toalla de papel para asegurar la máxima eliminación del medio residual. Se agregaron diluciones del inhibidor de la prueba (la concentración de prueba más alta fue 10 μM , dilución en serie de 3 veces, 10 puntos) preparadas en DMSO (Sigma D2650) en una mezcla de incubación (manteniendo una concentración final de DMSO del 0.2 %) que contenía ácido 3H-taurocólico 0.25 μM (ARC ART-1368) y ácido taurocólico 5 μM frío (Sigma T4009). Luego se agregaron a los pocillos 50 μl de mezcla de incubación que contenía inhibidores de la prueba (por duplicado) y las placas se incubaron durante 20 minutos en una incubadora de CO_2 a 37 °C. Después de la incubación, se detuvo la reacción al mantener las placas en una mezcla de agua con hielo durante 2-3 minutos y luego se aspiró completamente la mezcla de incubación de los pocillos. Los pocillos se lavaron dos veces con 250 μl de ácido taurocólico 1 μM sin marcar enfriado disuelto en HBSS tamponado con HEPES (Gibco 15630080) (10 mM) (Gibco 14175079) (pH 7.4). Las placas se golpearon contra una toalla de papel después de cada lavado para asegurar la máxima eliminación del tampón de bloqueo. Se agregaron 100 μl de MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) a los pocillos y se mantuvieron durante la noche a temperatura ambiente antes de leer las placas en el Contador de Luminiscencia y Centelleo de Microplacas TopCount NXT™ de PerkinElmer según el protocolo de Prueba 3H (establecido en un tiempo de lectura de 120 segundos por pocillo).

Protocolo de ensayo LBAT (h/m)

Se sembraron 20,000 células (células que sobreexpresan LBAT Humano o de Ratón) en placas de 96 pocillos (Corning CLS3809) en 100 μl de medio MEM-alfa (Gibco 12571-063) suplementado con FBS al 10 % (Gibco 10438026) que contenía geneticina (Gibco 10131-027) (1 mg/ml) y se incubaron a 37 °C en CO_2 al 5 % durante 24 horas. Después de la incubación, se decantó el medio de los pocillos y las células se lavaron dos veces con 300 μl de medio MEM-alfa basal (libre de FBS). Después de decantar el medio basal MEM-alfa cada vez, las placas se golpearon contra una toalla de papel para asegurar la máxima eliminación del medio residual.

Para LBAT humano, la mezcla de incubación se preparó al agregar diluciones de inhibidor de prueba (dilución en serie de 3 veces en DMSO (Sigma D2650), 10 puntos) en MEM-alfa (libre de FBS) que contenía ácido 3H-taurocólico 0.3 μM (ARC ART -1368) y ácido taurocólico frío 7.5 μM (Sigma T4009) (manteniendo una concentración final de DMSO del 0.2 %). Para LBAT de ratón, la mezcla de incubación se preparó al agregar diluciones del inhibidor de prueba (dilución en serie de 3 veces en DMSO, 10 puntos) en MEM-alfa (sin FBS) que contenía ácido 3H-taurocólico 0.3 μM y ácido taurocólico frío 25 μM manteniendo una concentración final de DMSO del 0.2 %).

Luego se agregaron a los pocillos 50 μl de mezcla de incubación que contenía inhibidores de prueba (por duplicado) y las placas se incubaron durante 20 minutos en una incubadora de CO_2 a 37 °C. Después de la incubación, se detuvo la reacción al mantener las placas en una mezcla de agua con hielo durante 2-3 minutos y luego se aspiró completamente la mezcla de incubación de los pocillos. Los pocillos se lavaron dos veces con 250 μl de ácido taurocólico 1 μM sin marcar enfriado disuelto en HBSS tamponado con HEPES (Gibco 15630080) (10 mM) (Gibco 14175079) (pH 7.4). Las placas se golpearon contra una toalla de papel después de cada lavado para asegurar la máxima eliminación del tampón de bloqueo.

Se agregaron 100 μl de MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) a los pocillos y se mantuvieron durante la noche a temperatura ambiente antes de leer las placas en el Contador de Centelleo y Luminiscencia de Microplacas TopCount NXT™ de PerkinElmer según el protocolo de Prueba 3H (establecido en un tiempo de lectura de 120 segundos por pocillo, con orientación normal de la placa).

Ensayo de permeabilidad bidireccional (células Caco-2)

Se sembraron células Caco-2 (Evotec) a una densidad de 70,000 células/pocillo en placas de inserción de cultivo celular de 24 pocillos Millicell® y se mantuvieron en una incubadora (37 °C, CO_2 al 5 %, 95 % de RH) durante 21 días con cambio de medios en días alternos.

Se prepararon soluciones de reserva (10 mM) de los compuestos de prueba, atenolol (marcador de baja permeabilidad), propranolol (marcador de alta permeabilidad) y digoxina (sustrato para la ruta de transporte de P-gp) en dimetilsulfóxido (DMSO). Se preparó una solución de reserva intermedia (1 mM) al diluir 10 µl de solución de reserva maestra 10 mM con 90 µl de DMSO puro. Se preparó una solución de reserva de trabajo (10 µM) al diluir 50 µl de 1 mM con 4950 µl de tampón FaSSIF. Después de la adición de los compuestos al 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 %.

El día del ensayo, las monocapas de Caco-2 se lavaron dos veces con tampón de transporte (HBSS, pH 7.4) y se preincubaron durante 30 min (37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de RH) 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.

El ensayo se realizó en dirección de absorción (A2B) y direcciones secretoras (B2A). Los experimentos de transporte se iniciaron mediante la adición de tampón de ensayo de transporte (tampón FaSSIF preparado en HBSS) que consiste en compuestos al compartimento donante (cámara apical A-B; cámara basolateral B-A) en pocillos duplicados (n = 2). Se introdujo tampón HBSS libre de fármaco (pH 7.4) que contenía albúmina en suero bovina (BSA) al 1 % en los compartimentos receptores (A-B-basolateral; B-A-apical). Los volúmenes de los compartimentos apical y basolateral fueron 0.4 y 0.8 ml, respectivamente. Después de agregar la solución dosificada, las placas se incubaron en una incubadora durante 120 minutos a 37 °C. Después de 120 minutos, se recolectaron muestras del donante y del receptor y se comparó la matriz (1:1, 30 µl de muestra de estudio + 30 µl de tampón en blanco) con el tampón opuesto. La matriz de muestras de dosificación coincidió (1:1, 30 µl de muestra de estudio + 30 µl de tampón en blanco) con el tampón opuesto. Las muestras se procesaron al agregar acetonitrilo que contenía estándar interno (60 µl de muestra de estudio + 200 µl de acetonitrilo que contenía estándar interno -Tolbutamida, 500 ng/ml). Las muestras se agitaron 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 nuevas de 96 pocillos. La concentración de compuestos en las muestras se analizó mediante el método de espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida (LC-MS/MS) utilizando el método bioanalítico de grado de descubrimiento, según corresponda.

La permeabilidad aparente media (P_{app} , $\times 10^{-6}$ cm/seg) de los compuestos de prueba, atenolol, propranolol y digoxina se calcularon de la siguiente manera:

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

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

Protocolo de ensayo basado en HepaRG

Un vial criopreservado de células HepaRG diferenciadas (Biopredic International HPR116080) se descongela en Medio de Descongelación/Recubrimiento/Uso General HepaRG (Biopredic International ADD670C) suplementado con Glutamax 200 mM (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 Medio de Descongelación/Recubrimiento/Uso General HepaRG suplementado con Glutamax 200 mM y se incuban a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 24 horas. Después de la incubación, el medio de siembra se reemplaza por Medio de Mantenimiento/Metabolismo HepaRG (Biopredic International ADD620C) y se incuba durante 6 días, con una reposición nueva de Medio de Mantenimiento/Metabolismo HepaRG cada 48 horas. Después de 7 días de incubación después de la siembra, el medio de incubación se decanta de los pocillos y las células se lavan dos veces con 250 µl de Medio Basal E de William (Gibco 12551032). Después de decantar Medio Basal E de William cada vez, las placas se golpean contra una toalla de papel para garantizar la máxima eliminación de los medios residuales. La mezcla de incubación se prepara al agregar diluciones del inhibidor de prueba (dilución en serie triple en DMSO (Sigma D2650)) en medio E de William (basal) que contiene ácido 3H-taurocólico 0.3 µM (ARC ART-1368) y ácido taurocólico frío 7.5 µM (Sigma T4009) (manteniendo una concentración final de DMSO del 0.2 %). Luego se agregan a los pocillos 50 µl de mezcla de incubación que contiene inhibidores de la prueba (por duplicado) y las placas se incuban durante 30 minutos en una incubadora con CO₂ al 5 % a 37 °C. Después de la incubación, se detiene la reacción al mantener las placas en una mezcla de agua con hielo durante 2-3 minutos y luego se aspira completamente la mezcla de incubación de los pocillos. Los pocillos se lavan dos veces con 250 µl de ácido taurocólico 1 mM sin marcar enfriado disuelto en HBSS (10 mM) tamponado con HEPES (Gibco 15630080) (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.

Se agregan 100 µl de MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) a los pocillos y se mantienen durante la noche a temperatura ambiente antes de leer las placas en el Contador de Centelleo y Luminiscencia de Microplacas TopCount NXT™ de PerkinElmer según el protocolo de Prueba 3H (establecido en un tiempo de lectura de 120 segundos por pocillo, con orientación normal de la placa).

Preparación de diluciones de compuestos de prueba.

- 5 Todos los compuestos de prueba se proporcionaron en forma de polvo a temperatura ambiente. Se prepararon reservas de DMSO 10 mM de los compuestos de prueba, se dividieron en 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 de 3 veces en DMSO para obtener un total de 10 diluciones de los compuestos de prueba. Se agregaron 0,5 µl de esta dilución en DMSO a 250 µl de medio basal libre de FBS que contenía ácido 3H-taurocólico y ácido taurocólico frío para preparar la mezcla de incubación.

Estudios de biodisponibilidad

- 10 Se utilizaron ratones macho (C57BL/6 o CD1) o ratas Wistar de 8-9 semanas de edad. Para cada compuesto de prueba, se utilizaron dos grupos de 3 animales cada uno. A un grupo se le administró una dosis intravenosa única de 1 mg/kg (vehículo DMSO al 100 %) a través de la vena de la cola y al otro grupo se le administró una dosis oral única de 10 mg/kg a través de una aguja de sonda. El grupo al que se le administró una dosis oral estuvo en ayunas durante la noche. Se recolectaron muestras de sangre después de 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración intravenosa, y después de 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración oral.
- 15 Se tomaron muestras de sangre de la vena safena. Se utilizó EDTA al 0.2 % como anticoagulante. Las muestras se analizaron mediante un método bioanalítico de grado de descubrimiento desarrollado para la estimación del compuesto de prueba en plasma, utilizando un sistema LC-MS/MS.

Resultados

Los datos biológicos para los compuestos de los ejemplos se muestran en la Tabla 8 a continuación.

20

Ejemplo	hLBAT IC ₅₀ (nM)	hIBAT IC ₅₀ (nM)	Permeabilidad (Caco-2)		Biodisponibilidad (%)
			P _{app} A2B (x 10 ⁻⁶ cm/seg)	ER	
1	2174	18	13.4	0.9	
2	375	6	3.4	3.8	104 (C57BL/6)
3	837	241			
4	375	26	2.2	2.3	
5	791	35			
6	410	17	13.6	1.4	
7	969	418			
8	376	74			
9	396	3	1.6	2.8	
10	379	1	2.1	1.6	13 (C57BL/6)
11	613	4	1.5	1.4	
12	669	4			
13	489	4	10.3	2.0	102 (CD1)
14	764	58			
15	1929	32	9.7	0.9	
16		3	17.6	1.0	
17		2	16.5	0.6	

Ejemplo	hLBAT IC ₅₀ (nM)	hIBAT IC ₅₀ (nM)	Permeabilidad (Caco-2)		Biodisponibilidad (%)
			P _{app} A2B (x 10 ⁻⁶ cm/seg)	ER	
18		52			
19	601	39			
20	1395	42			
21	608	19			
22	543	10			
23	182	334			
24	596	7	22.5	0.6	
25	922	18			
26	1541	10			
27		62			
28		45	0.0		
29, enantiómero 1	2587	5	20.5	0.7	
29, enantiómero 2	3308	57			
30, diastereómeros 1 y 2	247	36			
30, diastereómeros 3 y 4	818	263			
30, diastereómero 1	283	22	9.0	0.7	
30, diastereómero 2	322	52			
31	359	10			
32	2258	8			
32, diastereómero 1	2948	3	3.3	2.0	
32, diastereómero 2	4084	35			
33, diastereómero 1	5936	123			
33, diastereómero 2	1412	45			
33, diastereómero 3					
33, diastereómero 4	575				
34	28	12	5.4	0.9	
35, diastereómero 1	48	4	4.0	2.0	8 (CD1)
35, diastereómero 2	138	13			
36, diastereómero 1		76			
36, diastereómero 2		5	0.0	28.0	
37	297	3			

Ejemplo	hLBAT IC ₅₀ (nM)	hLBAT IC ₅₀ (nM)	Permeabilidad (Caco-2)		Biodisponibilidad (%)
			P _{app} A2B (x 10 ⁻⁶ cm/seg)	ER	
38, enantiómero 1	289	24			
38, enantiómero 2	439	0.8			
39	613	4			
40, diastereómero 1	1372	241			
40, diastereómero 2	513	24			
40, diastereómero 3	665	2			
40, diastereómero 4	389	10			
41	495	3			
42, diastereómero 1	1288	19			
42, diastereómero 2	2313	36			
42, diastereómero 3	892	0.5			
42, diastereómero 4	689	1			
43	>20000	44			
44, enantiómero 1	>20000	46			
44, enantiómero 2	>23000	392			
45	>6666	11			
46	1484	26			
48, diastereómero 1	1188	56			
48, diastereómero 2	155	16	3.2	2.5	
49		10			
51		5			
Modelo de PD: Evaluación del compuesto de prueba sobre los niveles de ácidos biliares totales en ratones macho C57BL/6.					

Se utilizan ratones C57BL/6N Tac de 8-9 semanas de edad para estudiar el efecto de los moduladores de ácidos biliares sobre los niveles de ácidos biliares. Después de completar el período de cuarentena y aclimatación, los animales se asignan al azar según el peso corporal en x grupos experimentales: (i) control de vehículo y (ii) compuesto de prueba y mg/kg por vía oral una vez al día. Los animales se tratan con el compuesto de prueba durante 7 días. El día 5 del estudio, los animales se alojan individualmente en jaulas frescas. El día 7, se recolectan las heces de cada jaula, seguido de la extracción de sangre de cada animal por ruta retroorbital. Los animales se sacrifican para recolectar el hígado y el íleon terminal de cada animal para análisis posterior. El peso corporal y el consumo de alimentos se miden dos veces por semana. Los perfiles de lípidos en suero 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 de bilis fecal 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 y el colesterol total en el hígado se analizan en las muestras de hígado del día 7.

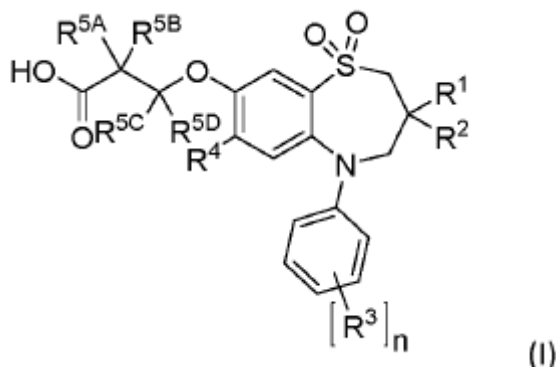
Modelo de ácidos biliares en orina: Evaluación de compuestos de prueba en niveles de ácidos biliares en orina en ratones macho C57BL/6.

Se utilizan ratones C57BL/6N Tac de 8-9 semanas de edad para estudiar el efecto de los moduladores de ácidos biliares sobre los niveles de ácidos biliares. Después de completar el período de cuarentena y aclimatación, los

- 5 animales se asignan al azar según el peso corporal en x grupos experimentales: (i) control de vehículo y (ii) compuesto de prueba y mg/kg por vía oral una vez al día. Los animales se tratan con el compuesto de prueba durante 7 días. El día 6 del estudio, los animales se transfieren a una jaula metabólica. El día 7, se recolectan heces y orina de cada jaula metabólica, seguido de la extracción de sangre de cada animal por ruta retroorbitaria. Los animales se sacrifican para recolectar riñones de cada animal para análisis posterior. 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 de ácidos biliares fecales se mide en la muestra fecal del día 7. La excreción de ácidos biliares en orina 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 la fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo C_{1-4} ;
- R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, amino, N-(alquilo C_{1-4})amino, N,N-di(alquilo C_{1-4})amino y N-(aril-alquilo C_{1-4})amino;
- n es un entero 1, 2 o 3;
- 10 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-4} , cicloalcoxi 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; y
- R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} y R^{5D} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 15 con la condición de que el compuesto no sea ácido 3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico racémico.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es n-butilo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^2 es n-butilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^2 es etilo.
- 20 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , amino, N-(alquilo C_{1-4})amino y N,N-di(alquilo C_{1-4})amino.
- 25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^{5A} y R^{5B} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y hidroxilo, amino, metilo y metoxi.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido (S)-3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 30 ácido (R)-3-((7-bromo-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((7-bromo-3,3-dibutil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;

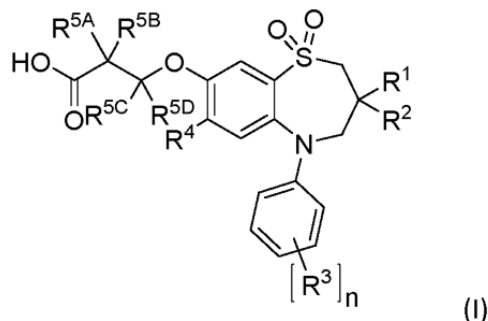
- ácido 3-((3,3-dibutil-7-cloro-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- ácido (S)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- 5 ácido (R)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 10 ácido 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 15 ácido 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (R)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 20 ácido 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3,3-dibutil-5-(3,4-difluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 25 ácido 3-((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- O-(3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)serina;
- ácido 3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-metil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 30 ácido (S)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-metil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-7-(dimetilamino)-3-metil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico;
- ácido (S)-3-(((R)-3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico;
- 35 ácido (R)-3-(((R)-3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico;
- ácido (R)-3-(((S)-3-butil-7-cloro-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)butanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- 40 ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;

- ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- 5 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 10 ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 15 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico;
- 20 ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico;
- ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico;
- 25 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-fluoro-2-metilpropanoico;
- O-((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)-D-serina;
- O-((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)-D-serina;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 30 ácido (S)-3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- 35 ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- 40 ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;
- 45 ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-propanoico;

- ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 5 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-etil-5-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (R)-3-((3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 10 ácido 3-((3,3-dibutil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoico;
- ácido (R)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoico;
- 15 ácido (S)-3-((3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-metoxipropanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 20 ácido (R)-3-(((R)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 25 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-3-etil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido 3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 30 ácido (R)-3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido 3-((3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 35 ácido (S)-3-(((R)-3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (R)-3-(((R)-3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido (S)-3-(((S)-3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- 40 ácido (R)-3-(((S)-3-butil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-7-(metiltio)-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)-2-hidroxipropanoico;
- ácido 3-((3-butil-3-etil-7-(metilamino)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- ácido (S)-3-((3-butil-3-etil-7-(metilamino)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico; y
- ácido (R)-3-((3-butil-3-etil-7-(metilamino)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)propanoico;
- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende como el ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en asociación con al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, amino, N-(alquilo C_{1-4})amino, N,N-di(alquilo C_{1-4})amino y N-(aril-alquilo C_{1-4})amino;

n es un entero 1, 2 o 3;

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

R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} y R^{5D} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

11. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular o un trastorno del metabolismo de los ácidos grasos o un trastorno de utilización de glucosa, tal como hipercolesterolemia; trastornos del metabolismo de los ácidos grasos; diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2; complicaciones de la diabetes, que incluyen cataratas, enfermedades micro y macrovasculares, retinopatía, neuropatía, nefropatía y retraso en la cicatrización de heridas, isquemia de tejido, pie diabético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva de la arteria periférica, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular; enfermedades relacionadas con la diabetes tales 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 que incluye hipertrigliceridemia, síndrome metabólico (síndrome X), aterosclerosis e hipertensión; y para el aumento de los niveles de lipoproteínas de alta densidad.

12. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno gastrointestinal, tal como estreñimiento (que incluye estreñimiento crónico, estreñimiento funcional, estreñimiento idiopático crónico (CIC), estreñimiento intermitente/espórádico, estreñimiento secundario a diabetes mellitus, estreñimiento secundario a accidente cerebrovascular, estreñimiento secundario a enfermedad renal crónica, estreñimiento secundario a esclerosis múltiple, estreñimiento secundario a enfermedad de Parkinson, estreñimiento secundario a 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 opioides); Enfermedad de Crohn; malabsorción primaria de ácidos biliares; síndrome del intestino irritable (IBS); enfermedad inflamatoria intestinal (IBD); inflamación ileal; y enfermedad por reflujo y complicaciones de la misma, tales como esófago de Barrett, esofagitis por reflujo biliar y gastritis por reflujo biliar.

13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno del hígado, tal 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 posterior al trasplante de hígado; hepatitis neonatal; colestasis neonatal; formas hereditarias de colestasis; xantomatosis cerebrotendinosa; un defecto secundario de la síntesis de BA; síndrome de Zellweger; enfermedad del hígado asociada a 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), que incluye PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 y PFIC no especificada, PFIC posterior a la derivación biliar y PFIC posterior al trasplante de

- 5 hígado; colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC), que incluye BRIC1, BRIC2 y BRIC no especificada, BRIC posterior a la derivación biliar y BRIC posterior al trasplante de hígado; hepatitis autoinmunitaria; cirrosis biliar primaria (PBC); fibrosis del hígado; 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 niveles bajos de fosfolípidos; síndrome de linfedema colestasis 1 (LSC1); 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; malignidad de los conductos biliares; malignidad que causa obstrucción del árbol biliar; estenosis biliares; colangiopatía por SIDA; colangiopatía isquémica; prurito debido a colestasis o ictericia; pancreatitis; enfermedad del hígado autoinmunitaria crónica que conduce a 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 síntesis de ácidos biliares tipo 1 (BAS tipo 1); lesión del hígado inducida por fármacos (DILI); fibrosis hepática; fibrosis hepática congénita; cirrosis hepática; histiocitosis de células de Langerhans (LCH); colangitis esclerosante por ictiosis neonata (NISCH); protoporfiria eritropoyética (PPE); ductopenia idiopática en adultos (IAD); hepatitis neonatal idiopática (INH); escasez no sindrómica de conductos biliares interlobulillares (NS PILBD); cirrosis infantil de los indios norteamericanos (NAIC); sarcoidosis hepática; amilosis; enterocolitis necrotizante; toxicidades causadas por ácidos biliares séricos, que incluyen alteraciones del ritmo cardíaco (por ejemplo, fibrilación auricular) en el contexto de un perfil anormal de ácidos biliares séricos, miocardiopatía asociada con cirrosis del hígado ("colecardia") y atrofia del músculo esquelético asociada con enfermedad del hígado colestásica; hepatitis viral (que incluyen hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D y hepatitis E);
- 10 carcinoma hepatocelular (hepatoma); colangiocarcinoma; cánceres gastrointestinales relacionados con los ácidos biliares; y colestasis causada por tumores y neoplasias del hígado, de las vías biliares y del páncreas; o en la potenciación de la terapia con corticosteroides en la enfermedad del hígado.
- 15
- 20
- 25 14. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el tratamiento o prevención de síndromes de hiperabsorción (que incluye abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL), enfermedad de retención de quilomicrones (CRD) y sitosterolemia); hipervitaminosis y osteopetrosis; hipertensión; hiperfiltración glomerular; y prurito de insuficiencia renal; o en la protección contra la lesión renal asociada a enfermedades del hígado o metabólicas.