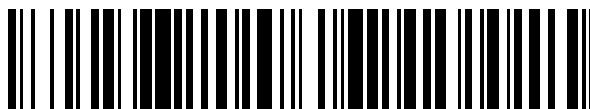


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 743**

51 Int. Cl.:

C07D 281/10 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07F 9/6541 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2011** **PCT/US2011/034024**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011** **WO11137135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2011** **E 11775513 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016** **EP 2563122**

54 Título: **Compuestos químicos**

30 Prioridad:

29.04.2010 US 329225 P
27.04.2010 US 328212 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2016

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC CORPORATION
SERVICE COMPANY (100.0%)
2711 Centerville Road Suite 400
Wilmington DE 19808, US

72 Inventor/es:

AQUINO, CHRISTOPHER, JOSEPH;
COLLINS, JON, LOREN;
COWAN, DAVID, JOHN y
WU, YULIN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 588 743 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 químicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que son útiles en el tratamiento y la prevención de los trastornos metabólicos, incluyendo diabetes mellitus (Tipo I y Tipo II), obesidad, y trastornos relacionados, y también incluye los procedimientos para la elaboración de los compuestos, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y los usos terapéuticos para estos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 Más de 200 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes. La Organización Mundial de la Salud estima que 1,1 millones de personas murieron de diabetes en 2005, y proyecta que las muertes de diabetes en todo el mundo se duplicarán entre 2005 y 2030. Los nuevos compuestos químicos que traten efectivamente la diabetes podrían salvar millones de vidas humanas.

15 La diabetes se refiere a los trastornos metabólicos que dan como resultado la incapacidad del cuerpo para regular efectivamente los niveles de glucosa. Aproximadamente el 90 % de todos los casos de diabetes son el resultado de la diabetes tipo 2, mientras que el 10 % restante es un resultado de la diabetes tipo 1, de la diabetes gestacional, y la diabetes autoinmune latente de la adultez (LADA). Todas las formas de diabetes dan como resultado niveles elevados en sangre de glucosa y, si se dejó sin tratamiento crónicamente, puede aumentar el riesgo de la enfermedad macrovascular (enfermedad cardíaca, embolia, otras formas de enfermedad cardiovascular), y de las complicaciones micro-vasculares [fallo renal (nefropatía), ceguera por retinopatía diabética, daño de nervios (neuropatía diabética)].

20 La diabetes Tipo 1, también conocida como diabetes mellitus juvenil o dependiente de insulina (IDDM), se puede presentar en cualquier edad, pero se diagnostica con más frecuencia en los niños, los adolescentes, o los adultos jóvenes. La diabetes Tipo 1 es causada por la destrucción autoinmunitaria de las células beta productoras de insulina, lo cual da como resultado una incapacidad para producir suficiente insulina. La insulina controla los niveles en sangre de glucosa mediante la promoción del transporte de la glucosa en sangre hacia dentro de las células para el uso de la energía. La producción insuficiente de insulina conducirá a una disminución en la absorción de glucosa en las células, y da como resultado una acumulación de glucosa en la corriente sanguínea. La falta de glucosa disponible en las células eventualmente conducirá al establecimiento de los síntomas de la diabetes Tipo 1: poliuria (orinar con frecuencia), polidipsia (sed), hambre constante, pérdida de peso, cambios de la visión, y fatiga. Dentro de 25 5 a 10 años de haber sido diagnosticado con diabetes Tipo 1, se destruyen completamente las células beta productoras de insulina del páncreas del paciente, y el cuerpo ya no puede producir insulina. Como un resultado, los pacientes con diabetes Tipo 1 requerirán de la administración diaria de insulina por el resto de su vida.

30 La diabetes Tipo 2, también conocida como diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) o diabetes de establecimiento en adultos, se presenta cuando el páncreas produce insuficiente insulina, y/o los tejidos llegan a ser resistentes a los niveles normales o altos de insulina (resistencia a la insulina), dando como resultado los niveles en sangre excesivamente altos de glucosa. Múltiples factores pueden conducir a la resistencia a la insulina, incluyendo los niveles en sangre crónicamente elevados de glucosa, la genética, obesidad, falta de actividad física, y la edad creciente. A diferencia de la diabetes Tipo 1, los síntomas de la diabetes tipo 2 son más sobresalientes, y, como un resultado, la enfermedad puede no ser diagnosticada sino hasta varios años después del establecimiento, con una prevalencia pico en adultos cerca de una edad de 45 años. Desafortunadamente, está aumentando la incidencia de la diabetes tipo 2 en los niños.

35 La meta primaria del tratamiento de diabetes tipo 2 es lograr y mantener el control glicémico con el fin de reducir el riesgo de las complicaciones microvasculares (neuropatía diabética, retinopatía, o nefropatía), y macrovasculares (enfermedad cardíaca, embolia, otras formas de enfermedad cardiovascular). Los lineamientos actuales para el tratamiento de diabetes tipo 2 de la American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes) (ADA), y la European Association for the Study of Diabetes (Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes) (EASD) [Diabetes Care, 2008, 31 (12), 1], describen la modificación del estilo de vida, incluyendo pérdida de peso y aumento en la actividad física como en planteamiento terapéutico primario para el manejo de la diabetes Tipo 2. Sin embargo, este planteamiento fracasa solo en la mayoría de los pacientes dentro del primer año, conduciendo a los médicos a 45 prescribir medicamentos a través del tiempo. La ADA y la EASD recomiendan la metformina, un agente que reduce la producción de glucosa hepática, como una medicación Tier 1a; sin embargo, un número significativo de los pacientes que toman metformina pueden experimentar efectos secundarios gastrointestinales y, en casos raros, una acidosis láctica potencialmente fatal. Las recomendaciones para la clase de medicamentos de la clase Tier 1b incluyen sulfonil-ureas, las cuales estimulan la secreción de insulina pancreática por medio de la modulación de la actividad del canal de potasio, y la insulina exógena. Mientras que ambos medicamentos reducen de una manera 50 rápida y efectiva los niveles en sangre de glucosa la, insulina requiere de 1 a 4 inyecciones al día, y ambos agentes pueden provocar una ganancia de peso indeseada y una hipoglicemia potencialmente fatal. Las recomendaciones de Tier 2a incluyen agentes más nuevos, tales como tiazolidinadonas (TZDs pioglitazona y rosiglitazona), los cuales

mejoran la sensibilidad a la insulina del músculo, del hígado, y de la grasa, así como los análogos de GLP-1, los cuales mejoran la secreción de insulina mediada por la glucosa post-prandial a partir de las células beta pancreáticas. Mientras que las TZDs muestran un control durable y robusto de los niveles en sangre de glucosa, los efectos adversos incluyen ganancia de peso, edema, las fracturas óseas en las mujeres, exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva, y aumento en el riesgo potencial de los eventos cardiovasculares isquémicos. Los análogos de GLP-1 también controlan efectivamente los niveles en sangre de glucosa; sin embargo, esta clase de medicamentos requiere de inyección, y muchos pacientes se quejan de náusea. La adición más reciente a la lista de medicamentos Tier 2 es la de los inhibidores de DPP-4, los cuales, como los análogos de GLP-1, mejoran la secreción de insulina mediada por la glucosa a partir de las células beta. Desafortunadamente, los inhibidores de DPP-4 solamente controlan modestamente los niveles en sangre de glucosa, y la seguridad a largo plazo de los inhibidores de DPP-4 sigue siendo firmemente establecida. Otros medicamentos menos prescritos para la diabetes Tipo 2 incluyen los inhibidores de α -glucosidasa, glinidas, y análogos de amilina. Claramente, se necesitan nuevos medicamentos con una mejor eficacia, durabilidad, y perfiles de efectos secundarios para los pacientes con diabetes tipo 2.

GLP-1 y GIP son péptidos, conocidos como incretinas, que son secretados por las células L y K, respectivamente, desde el tracto gastrointestinal hacia la corriente sanguínea en seguida de la ingestión de nutrientes. Esta importante respuesta fisiológica sirve como el mecanismo de señalización primario entre la concentración de nutrientes (glucosa/grasa) en el tracto gastrointestinal y otros órganos periféricos. Después de la secreción, ambos péptidos circulantes inician las señales en las células beta del páncreas para mejorar la secreción de insulina estimulada por la glucosa, la cual, a su vez, controla las concentraciones de glucosa en la corriente sanguínea (Para las revisiones, véanse: *Diabetic Medicine* **2007**, 24(3), 223; *Molecular and Cellular Endocrinology* **2009**, 297(1-2), 127; *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* **2001**, 109 (Suplemento 2), S288).

La asociación entre las hormonas de incretina GLP-1 y GIP y la diabetes tipo 2 se ha explorado extensamente. La mayoría de los estudios indican que la diabetes tipo 2 está asociada con un defecto adquirido en la secreción de GLP-1, así como en la acción de GIP (véase *Diabetes* **2007**, 56(8), 1951 y *Current Diabetes Reports* **2006**, 6(3), 194). El uso del GLP-1 exógeno para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 está severamente limitado debido a su rápida degradación mediante la proteasa DPP-4. Se han diseñado múltiples péptidos modificados como miméticos de GLP-1 que son resistentes a DPP-4 y muestran vidas medias más largas que el GLP-1 endógeno. Los agentes con este perfil que han demostrado ser altamente efectivos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 incluyen exenatida y liraglutida; sin embargo, estos agentes requieren de inyección. Los agentes orales que inhiben DPP-4, tales como sitagliptina, vildagliptina, y saxagliptina, elevan el GLP-1 intacto, y controlan modestamente los niveles circulantes de glucosa (véase *Pharmacology & Therapeutics* **2010**, 125(2), 328; *Diabetes Care* **2007**, 30(6), 1335; *Expert Opinion on Emerging Drugs* **2008**, 13(4), 593). Serían deseables nuevos medicamentos orales que aumenten la secreción de GLP-1 para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Se ha demostrado que los ácidos biliares mejoran la secreción de péptidos a partir del tracto gastrointestinal. Los ácidos biliares se liberan desde la vesícula biliar hacia el intestino delgado después de cada alimento para facilitar la digestión de los nutrientes, en particular de la grasa, los lípidos, y las vitaminas solubles en lípido. Los ácidos biliares también funcionan como hormonas que regulan la homeostasia del colesterol, la energía, y la homeostasia de la glucosa por medio de los receptores nucleares (FXR, PXR, CAR, VDR), y el receptor acoplado con proteína-G TGR5 (para las revisiones, véanse: *Nature Drug Discovery* **2008**, 7, 672; *Diabetes, Obesity and Metabolism* **2008**, 10, 1004). TGR5 es un miembro de la subfamilia de GPCRs de tipo rodopsina (Clase A) que se expresa en el intestino, vesícula biliar, tejido adiposo, hígado, y regiones seleccionadas del sistema nervioso central. TGR5 se activa mediante múltiples ácidos biliares con ácidos litocólicos y desoxicólicos como los activadores más potentes (*Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51(6), 1831). Ambos ácidos desoxicólicos y litocólicos aumentan la secreción de GLP-1 a partir de una línea celular STC-1 enteroendocrina, en parte a través de TGR5 (*Biochemical and Biophysical Research Communications* **2005**, 329, 386). Se ha demostrado que un agonista de TGR5 sintético, INT-777, aumenta la secreción intestinal de GLP-1 *in vivo* en los ratones (*Cell Metabolism* **2009**, 10, 167). Se ha demostrado que las sales biliares promueven la secreción de GLP-1 a partir de las células L colónicas en un modelo de colon de rata vascularmente perfundida (*Journal of Endocrinology* **1995**, 145(3), 521), así como de GLP-1, péptido YY (PYY), y neurotensina en un modelo de íleo de rata vascularmente perfundida (*Endocrinology* **1998**, 139(9), 3780). En los seres humanos, la infusión de desoxicolato hacia el colon sigmoide produce un aumento rápido y notorio en las concentraciones en plasma de PYY y enteroglucagon en respuesta a la dosis (*Gut* **1993**, 34(9), 1219). Los agentes que aumentan las concentraciones de ácido biliar o sales biliares de íleo y colon aumentarán la secreción de péptidos en el intestino, incluyendo, pero no limitándose a, GLP-1 y PYY.

Los ácidos biliares se sintetizan a partir de colesterol en el hígado, y entonces experimentan la conjugación del ácido carboxílico con la funcionalidad de amina de la taurina y la glicina. Los ácidos biliares conjugados se secretan hacia la vesícula biliar en donde se presenta la acumulación hasta que se consume un alimento. Después de comer, la vesícula biliar se contrae y vacía su contenido hacia el duodeno, en donde los ácidos biliares conjugados facilitan la absorción de colesterol, grasa, y vitaminas solubles en grasa en el intestino delgado proximal (Para las revisiones, véanse: *Frontiers in Bioscience* **2009**, 14, 2584; *Clinical Pharmacokinetics* **2002**, 41(10), 751; *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **2001**, 32, 407). Los ácidos biliares conjugados continúan fluyendo a través del intestino delgado hasta el íleo distal, en donde se reabsorbe el 90 % en los enterocitos por medio del transportador

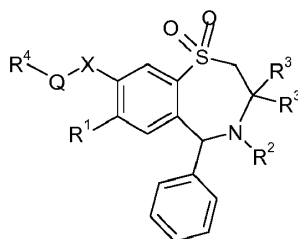
de ácido biliar dependiente de sodio apical (ASBT, también conocido como iBAT). El 10 % restante se conjuga con los ácidos biliares mediante las bacterias intestinales en el íleo y colon terminal, del cual, el 5 % es entonces pasivamente reabsorbido en el colon, y el 5 % restante es excretado en las heces. Los ácidos biliares que son reabsorbidos por ASBT en el íleo se transportan entonces hacia la vena porta para su recirculación hacia el hígado.

Este proceso altamente regulado, denominado como recirculación enterohepática, es importante para el mantenimiento global de la reserva total de ácido biliar del cuerpo, debido a que la cantidad de ácido biliar que se sintetiza en el hígado es equivalente a la cantidad de los ácidos biliares que son excretados en las heces. La alteración farmacológica de la reabsorción de ácido biliar con un inhibidor de ASBT conduce a mayores concentraciones de los ácidos biliares en el colon y en las heces, en donde una consecuencia fisiológica es el aumento en la conversión del colesterol hepático hasta los ácidos biliares para compensar la pérdida fecal de los ácidos biliares. Muchas compañías farmacéuticas han investigado este mecanismo como una estrategia para disminuir el colesterol en suero en los pacientes con dislipidemia/hipercolesterolemia (Para una revisión, véase: *Current Medicinal Chemistry* **2006**, 13, 997). Es importante que el aumento en la concentración de ácido/sal biliar en el colon, mediado por el inhibidor de ASBT, también aumentará los GLP-1, PYY, GLP-2 intestinales, y otra secreción de hormonas peptídicas del intestino. Por consiguiente, los inhibidores de ASBT podrían ser útiles para el tratamiento de diabetes tipo 2, diabetes tipo 1, dislipidemia, obesidad, síndrome de intestino corto, estreñimiento idiopático crónico, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de Crohn, y artritis.

Ciertas 1,4-tiazepinas se dan a conocer, por ejemplo en las Publicaciones Internacionales Números WO 94/18183 y WO 96/05188. Se dice que estos compuestos son útiles como inhibidores de la reabsorción ileal del ácido biliar (ASBT). Los documentos WO2004/076430, US2007/077625 y WO96/05188 desvelan derivados de benzodiazepina como inhibidores de recaptación de ácido biliar ileal

Breve descripción de la invención

Dicho de una manera breve, en un aspecto, la presente invención desvela el compuesto de la fórmula I:



I

en la que R¹ es H, Cl, Br, N(CH₃)₂ o metoxi;

R² es H o OH;

cada R³ es independientemente alquilo C₁₋₆;

X es CH₂, C(O) o CH=CH;

Q es alquilo C₀₋₆;

R⁴ es NR⁵R⁵ en la que un R⁵ es H y el otro es CH₂CO₂H, CH₂SO₃H, CH₂CH₂SO₃H o CH(R⁷)alquil C₀₋₁CO₂H; y

R⁷ es alquilo C₀₋₆CO₂H, alquil C₀₋₆OH, alquil C₀₋₆SO₃H, o alquil C₀₋₆PO₃H₂.

En otro aspecto, la presente invención desvela sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención desvela las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención desvela un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de los trastornos metabólicos, incluyendo diabetes mellitus (Tipo I y Tipo II), obesidad, y trastornos relacionados en un ser humano, el cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

Preferentemente, R¹ es metoxilo.

Preferentemente, R² es H.

Preferentemente, cada R³ es independientemente alquilo de 2 a 4 átomos de carbono. De una manera muy preferible, cada R³ es independientemente etilo o butilo normal.

Cuando los grupos R^3 son diferentes, el átomo de carbono con el que están enlazados es quiral. En estos compuestos quirales, la estereoquímica preferida en ese átomo de carbono es R.

El átomo de carbono con el que está enlazado el anillo de fenilo insustituido, es quiral. La estereoquímica preferida en ese átomo de carbono es R.

- 5 Preferentemente, X es CH_2 o $C(O)$. Más preferentemente, X es CH_2 .

Preferentemente Q es alquilo C_{0-2} . Más preferentemente, Q es un alquilo de 0 átomos de carbono (es decir, está ausente).

Preferentemente, R^4 es NR^5R^5 .

Preferentemente, un R^5 es H y el otro es CH_2CO_2H , CH_2SO_3H , $CH_2CH_2SO_3H$, o $CH(R^7)$ alquil $C_{0-1}CO_2H$.

- 10 Preferentemente, R^7 es alquil $C_{0-1}CO_2H$ o alquil $C_{0-2}SO_3H$. Mucho más preferentemente, R^7 es alquil $C_{0-1}CO_2H$.

Como se utiliza en la presente, "alquilo" puede ser alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, a menos que se indique claramente de otra manera.

- 15 Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, véase, por ejemplo, Berge y colaboradores, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977. En una modalidad, las sales de adición de ácido se seleccionan a partir de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrógeno fosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, camsilato, metan-sulfonato, etan-sulfonato, bencen-sulfonato, p-toluen-sulfonato, y pamoato. En una modalidad, las sales de adición de base incluyen las sales de metales (tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio y zinc), y las sales de amonio (tales como las sales de isopropil-amina, dietil-amina, dietanol-amina). Se pueden utilizar otras sales (tales como trifluoro-acetatos y oxalatos) en la elaboración de los compuestos de la fórmula (I), y de sus sales farmacéuticamente aceptables, y se incluyen dentro del alcance de la invención. Las sales de adición de ácido y de base pueden ser preparadas por el químico experto, mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula (I) con el ácido o base apropiados, en un solvente adecuado, seguido por cristalización y filtración.

- 25 El procedimiento para el tratamiento o la prevención de los trastornos metabólicos puede comprender la administración de un compuesto o sal de esta invención, solo como una mono-terapia. Los compuestos y sales de esta invención también se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos. Los agentes adecuados para utilizarse en combinación con los compuestos y sales de esta invención incluyen, por ejemplo, mejoradores de la sensibilidad a la insulina, inhibidores de la absorción de glucosa, biguanidas, mejoradores de la secreción de insulina, o metformina.

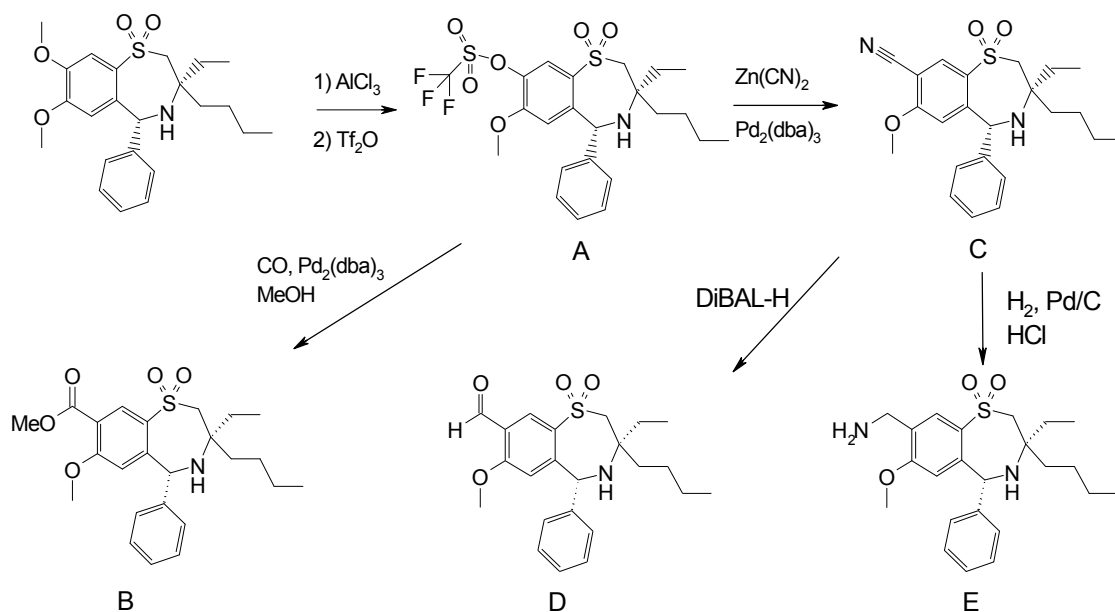
30 Ejemplos

Los compuestos de esta invención se pueden hacer mediante una variedad de procedimientos, incluyendo los procedimientos sintéticos convencionales bien conocidos. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se estipulan en seguida, y luego se preparan los compuestos específicos de la invención en los ejemplos de procesamiento.

- 35 En todos los esquemas descritos más adelante, se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos, donde sea necesario, de acuerdo con los principios generales de química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los procedimientos convencionales de la síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Estos grupos se remueven en una etapa conveniente de la síntesis de los compuestos empleando los procedimientos que son fácilmente evidentes para los expertos en este campo. La selección de los procesos, así como la condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán consistentes con la preparación de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la invención pueden ser fácilmente preparados de acuerdo con los Esquemas 1 a 9 por los expertos en la materia.

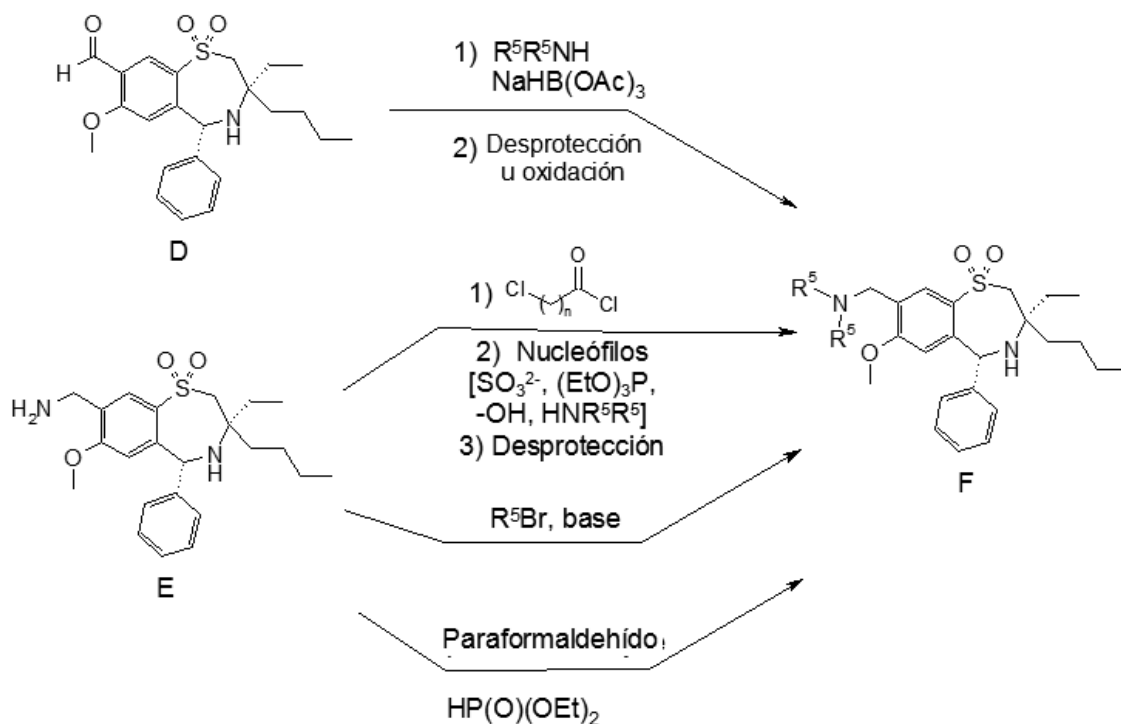
- 45 Como se ilustra en el esquema 1, varios intermedios clave se pueden preparar a partir del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7,8-bis-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (Brieddy, L.E. Documento WO9605188, 1996). La desmetilación mediada por ácido de Lewis, seguida por la reacción con anhídrido trifílico, proporciona un triflato intermedio (A). La reacción del A con monóxido de carbono y catalizador de paladio en metanol, proporciona el éster intermedio (B). La reacción del A en la presencia de cianuro y catalizador de paladio, proporciona el intermedio de nitrilo (C), el cual se reduce con hidruro de di-isobutil-aluminio (DiBAL-H), para dar el aldehído intermedio (D), o se somete a hidrogenación en la presencia de paladio y ácido, para dar lugar al amino-metilo intermedio (E).

Esquema 1: Preparación de los Intermedios Clave



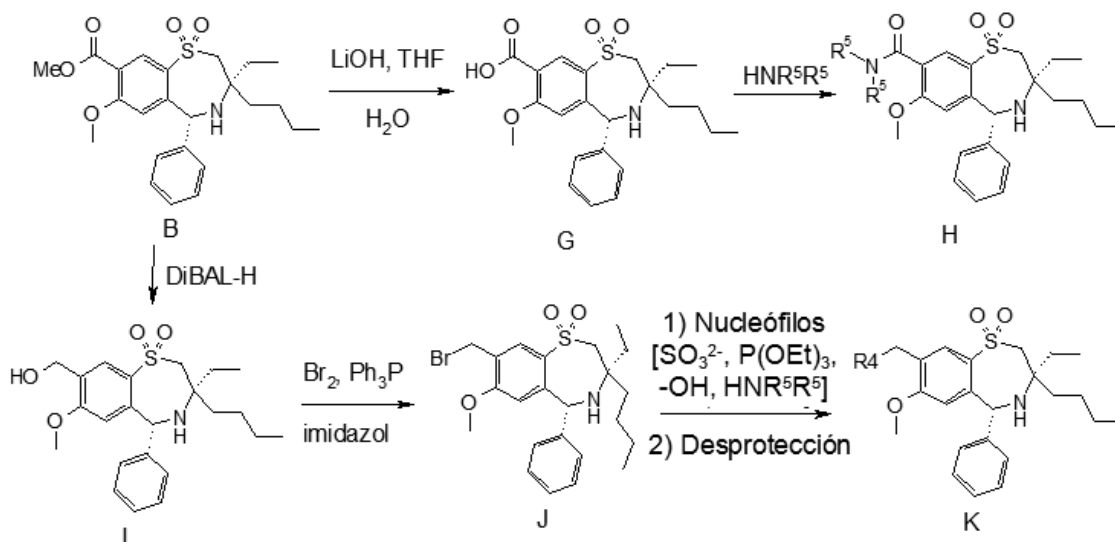
Los compuestos de la invención se pueden preparar como en el esquema 2. El sometimiento del aldehído intermedio (D) a condiciones de aminación reductiva con una amina sustituida, seguidas por, si es necesaria, la desprotección con ácido, base o funcionalización (oxidación) dieron lugar a los ejemplos de 8-amino-metilo (F). De una manera alternativa, el intermedio (E) se aciló con cloro-alquilo; entonces los cloruros de ácido se sometieron a la reacción con diferentes nucleófilos, incluyendo sulfito, fosfito, hidróxido, y aminas sustituidas, seguido por, si fuera requerido, la desprotección de un grupo protector, para dar los ejemplos de 8-amino-metilo acilado (F). El tercero y cuarto procedimientos para preparar los compuestos de 8-amino-metilo de la invención involucraron la reacción del Intermedio (E) con bromuros funcionalizados en la presencia de una base o paraformaldehído y fosfito de trietilo, para dar otros compuestos de 8-amino-metilo sustituido (F).

Esquema 2: Preparación de Compuestos Sustituidos por Amino-Metilo



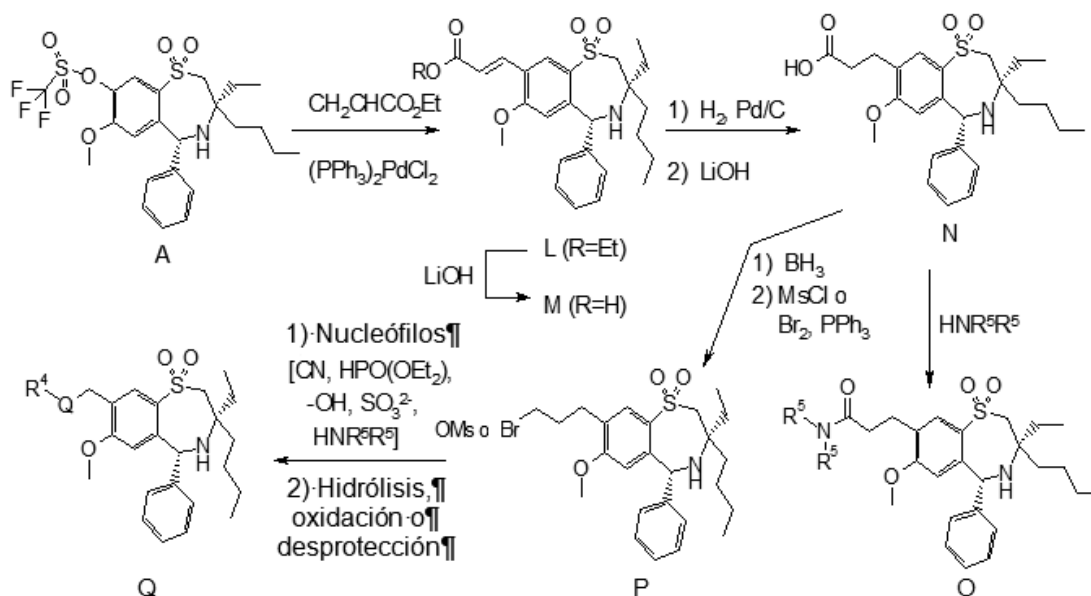
- Los compuestos de la invención se pueden preparar como en el esquema 3. El éster intermedio (B) se saponificó bajo condiciones básicas para dar el ácido carboxílico (G), el cual después se sometió a condiciones de acoplamiento de amida convencionales en la presencia de una amina sustituida, para dar los ejemplos de amida (H). El éster intermedio (B) también se redujo con DiBAL-H hasta el alcohol (I), el cual después se convirtió hasta el bromuro (J). El bromuro (J) se hizo reaccionar con diferentes nucleófilos (sulfito, fosfito, hidróxido, aminas) seguido por, si fuera necesario, desprotección, para dar los ejemplos (K).

Esquema 3: Preparación de los Ejemplos a partir del Éster Intermedio (B)



- Los compuestos de la invención se pueden preparar como en el esquema 4, a partir del triflato intermedio (A). El sometimiento del Intermedio (a) a una reacción de Heck proporcionó el éster insaturado (L), el cual se saponificó hasta el ácido insaturado (M). El éster (L) se sometió a condiciones de hidrogenación, seguidas por saponificación, para dar el ácido (N). La formación de amida convencional con aminas sustituidas proporcionó los ejemplos de amida (O). La reducción del ácido (N) con borano, seguida por mesilación o formación de bromuro, proporcionó los compuestos (P), los cuales se hicieron reaccionar con diferentes nucleófilos (cianuro, fosfito de dietilo, hidróxido, sulfito), y entonces, si fuera necesario, se hidrolizaron, se oxidaron, o se desprotegieron, para dar los ejemplos (Q).

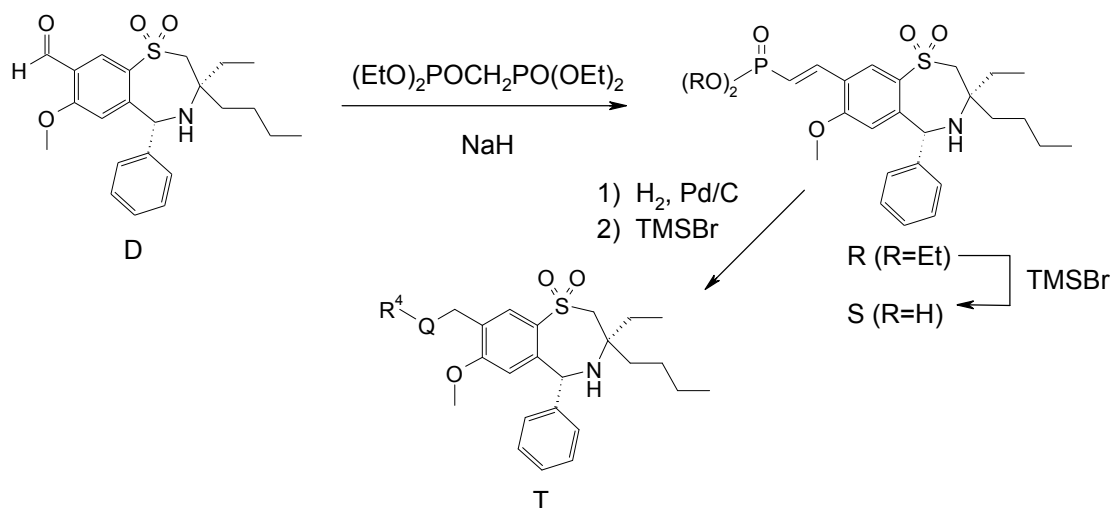
Esquema 4: Preparación de los Ejemplos a partir de Triflato Intermedio (A)



Los compuestos de la invención se pueden preparar como en el esquema 5. El aldehído intermedio (D) se convirtió hasta el fosfonato insaturado (R), el cual después se desprotegió con TMSBr, para dar el ejemplo de ácido fosfónico insaturado (S). El fosfonato (R) se sometió a hidrogenación, y después se desprotegió con TMSBr, para dar el ejemplo de ácido fosfónico saturado (T).

5

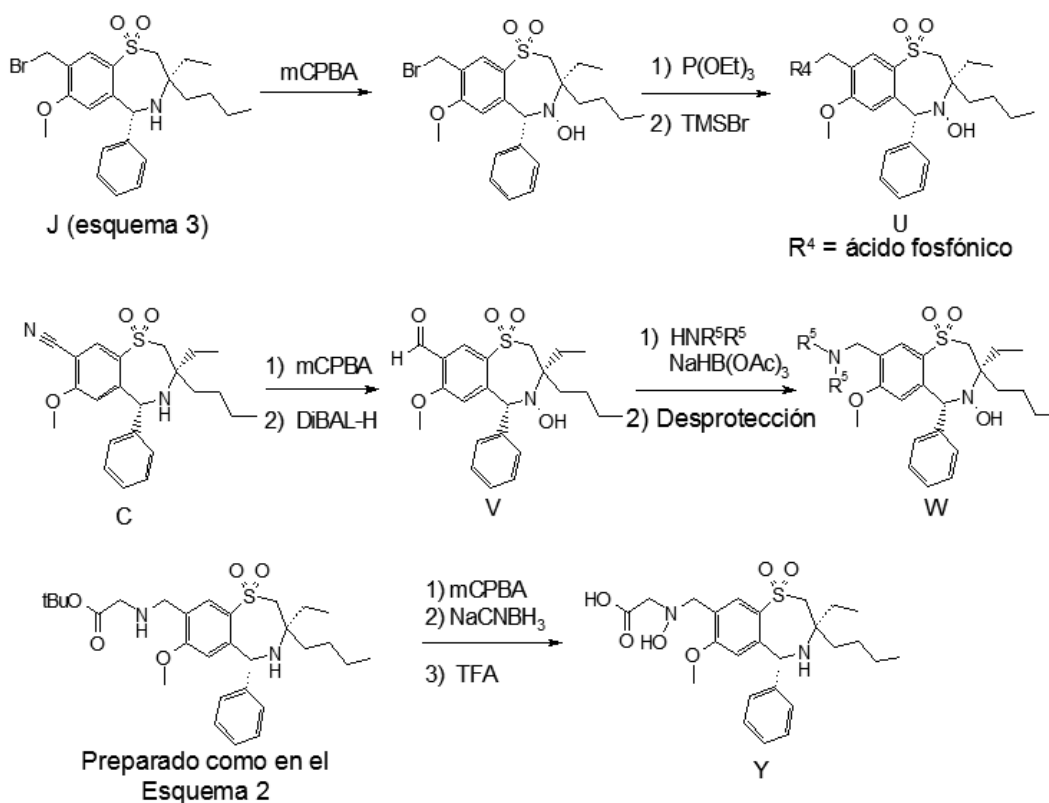
Esquema 5: Preparación de Derivados de Ácido Alquil-Fosfónico



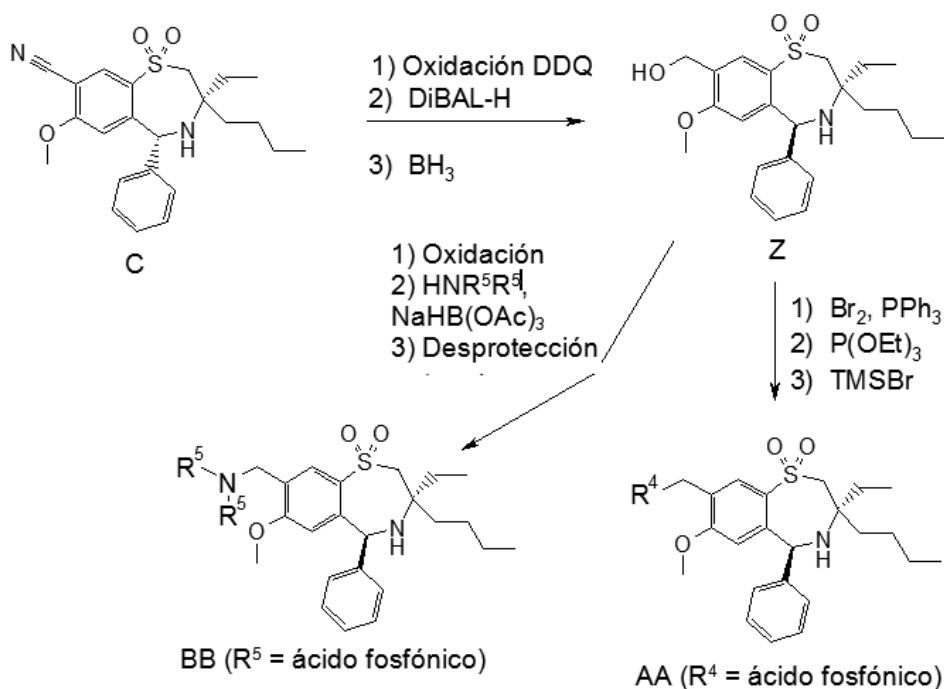
Los compuestos de la invención se pueden preparar como en el esquema 6. El compuesto **J** (a partir del Esquema 3) se oxidó hasta el derivado de N-hidroxilo, el cual se sometió a fosfito de trietilo, seguido por desprotección, para dar el ejemplo de N-hidroxilo (**U**). El intermedio de nitrilo (**C**) se oxidó; entonces el nitrilo se redujo hasta un aldehído (**V**), el cual después se sometió a las aminas sustituidas bajo condiciones de aminación reductiva, para dar los ejemplos (**W**). El compuesto **X** (preparado como en el esquema 2) se oxidó, se redujo, y se desprotegió, para dar el ejemplo de N-hidroxilo (**Y**).

10

Esquema 6: Preparación de los Ejemplos de N-Hidroxilo

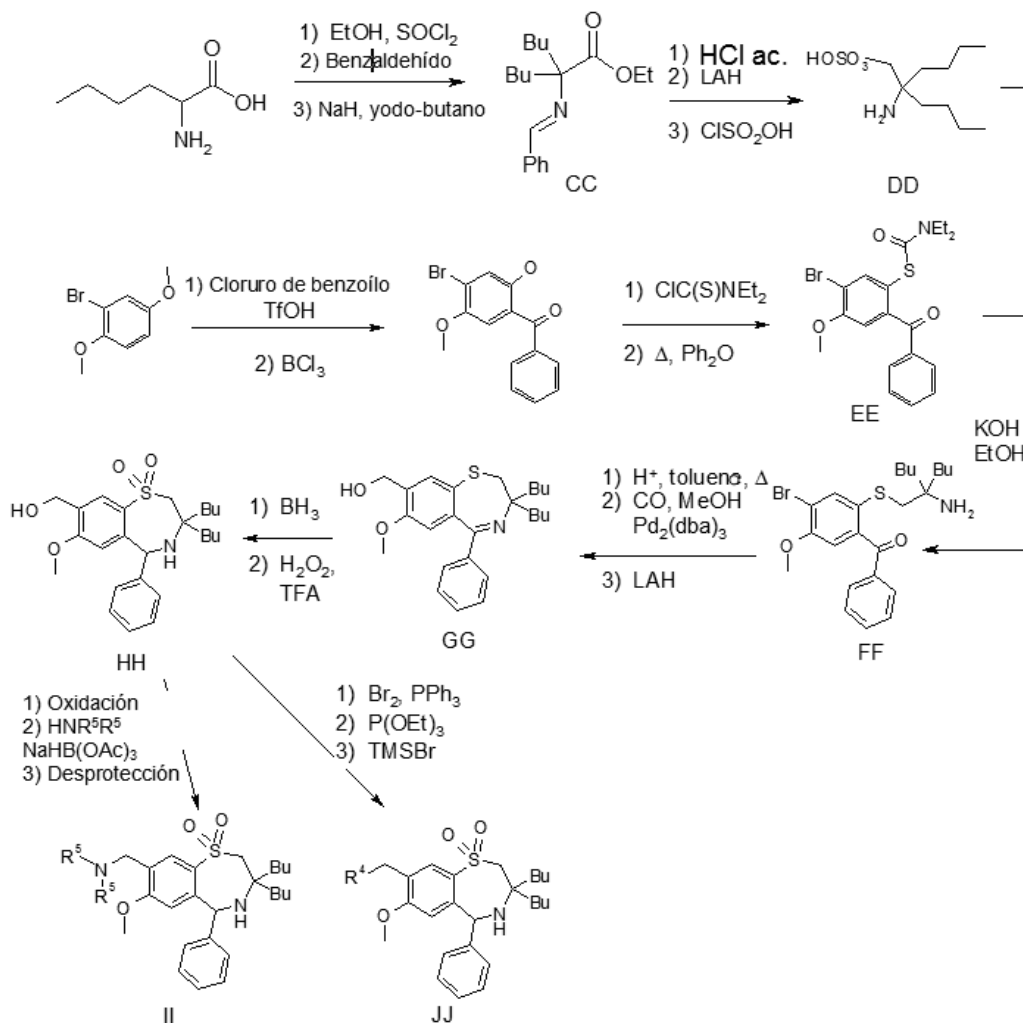


Los compuestos de la invención se pueden preparar como se ilustra en el esquema 7. El intermedio de nitrilo (C) se oxidó hasta una imina; entonces el nitrilo se redujo hasta un aldehído utilizando DiBAL-H, el cual se sometió a reducción de borano, reacción con fosfato de trietilo, y desprotección, para dar el ejemplo de b-fenilo C(5) (AA). El compuesto Z se oxidó con peryodinano Dess-Martin, y después se sometió a las aminas sustituidas bajo condiciones de aminación reductiva, seguidas por, si fuera necesario, la desprotección hasta los ejemplos adicionales (BB).

Esquema 7: Preparación del β -Epímero C5

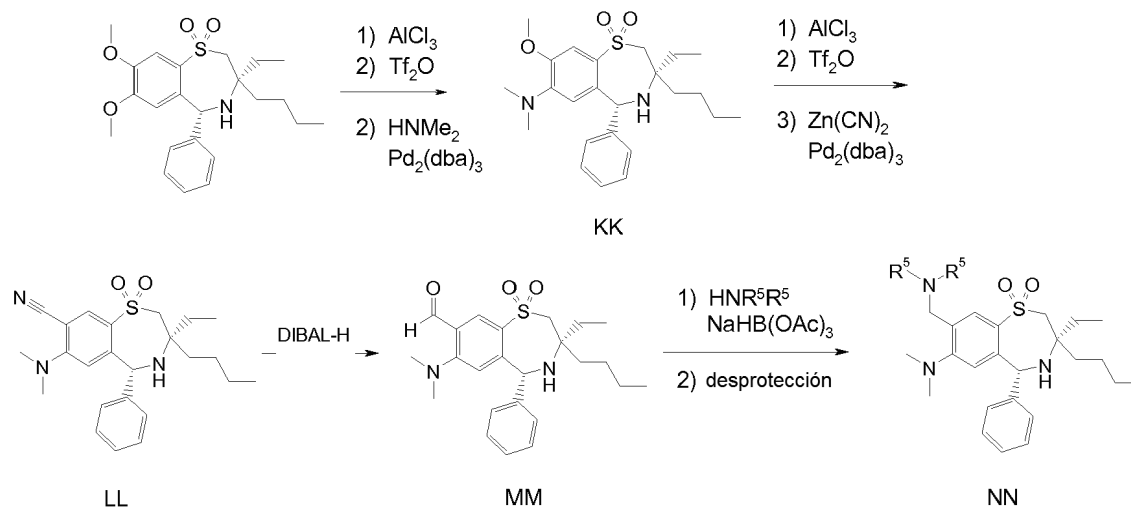
Los compuestos de la invención se pueden preparar como se ilustra en el esquema 8. La conversión de la norleucina hasta un etil-éster, seguida por formación de imina con benzaldehído, y alquilación con yodo-butano, proporcionó un compuesto intermedio (CC). La hidrólisis de la imina, seguida por reducción con LAH, y formación de sulfato, proporcionó el intermedio de amino-sulfato (DD). La acilación del 2-bromo-1,4-bis-(metiloxi)-benceno con cloruro de benzoílo, seguida por desmetilación selectiva, proporcionó un fenol intermedio. La acilación seguida por reconfiguración de Newman-Kwart proporcionó el Intermedio (EE). La desprotección de un recipiente del (EE), y la alquilación con amino-sulfato (DD) dieron lugar al producto (FF). La ciclación intramolecular hasta una imina, seguida por carbonilación mediada por paladio, proporcionó un éster intermedio, el cual se redujo con LAH, para dar el Intermedio (GG). La reducción de la imina, seguida por la oxidación del sulfuro, proporcionó el intermedio (HH). La conversión del (HH) hasta los ejemplos de la invención (II y JJ) se pudo llevar a cabo de acuerdo con la química ilustrada en los Esquemas 2 y 3, respectivamente.

Esquema 8: Preparación de los Ejemplos de C(3)-Dibutilo



Los compuestos de la invención se pueden preparar como se ilustra en el esquema 9. La desmetilación del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7,8-bis-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (Brieaddy, L.E. Documento WO9605188, 1996), seguida por la formación del triflato y aminación mediada por paladio, proporcionó el derivado (KK). La desmetilación, la formación del triflato, y la cianatación mediada por paladio, dieron lugar a un nitrilo (LL). La reducción del nitrilo con DiBAL-H hasta un aldehído (MM), seguida por el sometimiento a las aminas sustituidas bajo condiciones de aminación reductiva y, si fuera necesaria, la desprotección, proporcionó los ejemplos (NN).

Esquema 9: Preparación de los Ejemplos de 7-N,N-Dimetilo

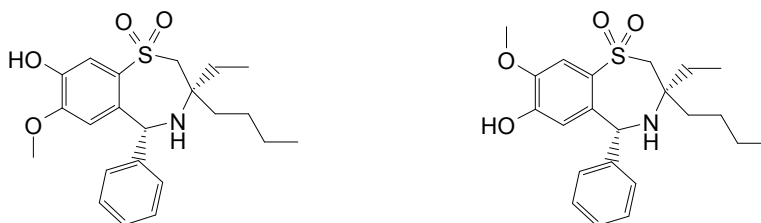
**Abreviaturas**

HATU	hexafluorofosfato de 1,1,3,3-tetrametil-uronio
DCM	dicloro-metano
DCE	1,2-dicloro-etano
DIPEA	di-isopropil-etil-amina
DME	1,2-dimetoxi-etano
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Et ₂ O	dietil-éter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora
HOAc	acético ácido
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MTBE	metil-terbutil-éter
NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidinona
PhH	benceno
PhMe	tolueno
THF	tetrahidrofurano

5

I. Preparación de Intermedios

Intermedios 1a y 1b: 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol (1a), y 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-8-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-ol (1b)



10 Procedimiento 1: Una solución de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7,8-bis-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (200 g, 479 mmol) (preparada como en Brieady, L.E. Documento WO9605188, 1996) en DCE (1 l) se saturó con HCl (g), y después se trató con cloruro de aluminio (200 g, 1,5 mol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó mientras se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente, y después se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de hielo-H₂O con agitación vigorosa. La mezcla bifásica se trató con HCl

1 N (~200 ml), y entonces las fases se separaron después de agitar durante 30 minutos. La fase orgánica se aisló, se lavó dos veces con HCl diluido (1,5 litros de H₂O/aproximadamente 200 ml de HCl 1 N), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a sequedad, para dar una mezcla regioisomérica de los productos 7-OH y 8-OH (185 g, 458 mmol, 96 % de rendimiento) como una espuma blanca. La ¹H NMR indicó una mezcla de 47:53 de 7/8-fenoles, respectivamente. Los regioisómeros se separaron mediante cromatografía quiral [fase estacionaria (CSP) - polímero de tris-(3,5-dicloro-fenil-carbamato de celulosa) de celulosa inmovilizado sobre sílice (CHIRALPAK IC[®], 20 micrómetros, 20 cm x 25 cm), diclorometano e isopropanol (98/2, v/v) como fase móvil], para dar los intermedios 1a y 1b:

Intermedio 1b (pico de elución más rápido): 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-8-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-ol (86,3 g, sólido blanco, pureza = 98,2 %): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,74 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H), 0,94 - 1,28 (m, 4 H), 1,30 - 1,53 (m, 2 H), 1,64 - 1,81 (m, 1 H), 1,91 - 2,10 (m, 1 H), 2,45 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 3,04 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H), 3,49 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 5,85 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 7,19 - 7,52 (m, 6 H), 9,93 (s, 1 H).

Intermedio 1a (pico de elución más lento): 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol (72,5 g) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 0,79 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 0,95-1,28 (m, 4 H), 1,31-1,53 (m, 2 H), 1,64-1,76 (m, 1 H), 1,98-2,10 (m, 1 H), 2,43 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 3,06 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 3,49 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H), 5,85 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 7,24-7,35 (m, 1 H), 7,35-7,48 (m, 5 H), 9,72 (s, 1 H).

Procedimiento 2: Una solución agitada de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7,8-bis-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (1250 g, 2,99 mol) en 1,2-dicloro-etano (6 litros) se saturó con gas de HCl a temperatura ambiente (la temperatura interna se incrementó a 39 °C durante este paso). Se continuó el burbujeo de gas de HCl a través de la solución durante 5 minutos después de alcanzar 39 °C. Se añadió en porciones cloruro de aluminio (1,250 g, 9,37 mol), durante 40 minutos con algún enfriamiento externo, mientras que se mantuvo la temperatura de reacción entre 38 °C y 42 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, y después se vertió lentamente sobre 10 kg de hielo/agua. Se procesaron dos lotes adicionales de 1,250 g y 500 g de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7,8-bis-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina con cloruro de aluminio y HCl de una forma similar. Las tres mezclas de reacción apagadas con hielo/agua (7,19 mol del teórico combinado) se combinaron y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 litros), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 litros, 3 veces), y se concentraron hasta que el producto comenzó a cristalizarse. La mezcla se diluyó con heptano y se añejó con agitación. El precipitado se recolectó mediante filtración, se secó con aire durante 2 días, y después se secó en un horno al vacío a 55 °C durante 48 horas, para proporcionar una mezcla de aproximadamente 9:8 de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol, y 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-8-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-ol (2,8 kg). La purificación de la mezcla de acuerdo con el procedimiento del Procedimiento 1 proporcionó 1,235 g de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol como un sólido blanco.

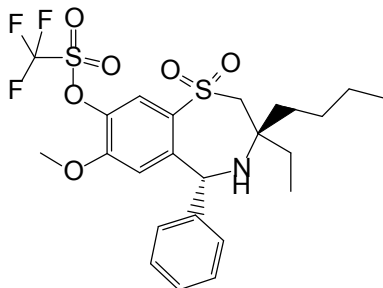
Procedimiento 3: Una solución de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7,8-bis-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (11,1 kg, 26,58 mol) en dicloro-etano (69,7 kg) se trató con agua (0,48 kg, 26,67 mol), y entonces la temperatura se ajustó a 35 °-40 °C. La solución se cargó con cloruro de oxalilo (3,4 kg, 26,78 mol), y se agitó durante treinta minutos. Entonces la solución se cargó sucesivamente con tricloruro de aluminio (3,6 kg, 26,9 mol; 3,6 kg, 26,9 mol; 1,8 kg, 13,4 mol; 1,8 kg, 13,4 mol, 0,9 kg, 6,8 mol) dejando treinta minutos entre las cargas. La mezcla de reacción se agitó a 35 °-40 °C hasta que la reacción estuvo completa. La reacción se apagó mediante la adición lenta de la solución de la reacción al agua (119 kg). La fase orgánica se separó; entonces, además, se extrajo dos veces con agua (60 kg), y una vez con una solución saturada de cloruro de sodio (30 kg). La solución de dicloro-etano de la mezcla del producto se concentró hasta una masa final de 39 kg. Esta solución se utilizó como la solución de alimentación para la cromatografía de preparación como se describe en el Procedimiento 1.

Las fracciones con el producto deseado se concentraron parcialmente hasta un volumen de aproximadamente 12 litros. Después, las soluciones se concentraron adicionalmente mediante destilación atmosférica hasta una temperatura interna del recipiente de 80 °C. Después de enfriarse, ocurrió la cristalización. La suspensión inicial se diluyó con agua (de 6 a 12 litros), y se agitó durante dos horas. El producto se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (4 litros), y después se secó a 60 °C al vacío hasta una masa constante. A partir lo anterior, se obtuvieron 4,1 kg (10,22 mol) de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-8-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-ol (Intermedio 1b), y 3,9 kg (9,72 mol) de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol (Intermedio 1a).

Reciclaje del Intermedio 1b hasta el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7,8-bis-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina: Una solución de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-8-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-ol (4,1 kg 10,22 mol) en acetona (19,7 kg) se trató con carbonato de potasio (3,84 kg), y se ajustó a 25 °C-30 °C. Se cargó yoduro de metilo (5,84 kg, 41,14 mol) y la reacción se mantuvo a 25 °C-30 °C hasta que se completó. La reacción se concentró hasta aproximadamente un volumen total de 8 litros mediante destilación, y después se cargó dicloro-etano (31 kg). La reacción se extrajo dos veces con agua (20,8 kg), y se hizo una carga adicional de dicloro-etano (26 kg). La solución del producto se concentró hasta aproximadamente 23 litros, para formar una solución adecuada para volver a desproteger los intermedios 1a y 1b como se describe anteriormente en

el Procedimiento 3.

Intermedio 2: Trifluoro-metan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo

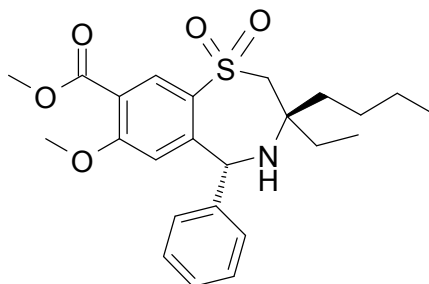


- 5 Procedimiento 1: A una solución en diclorometano de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol (105 g, 26 mmol), y piridina (27,3 ml, 34 mmol) enfriada hasta 0 °C bajo nitrógeno, se le añadió anhídrido trifluoro-metan-sulfónico (57,1 ml, 34 mmol) lentamente durante 30 minutos, mientras que se mantenía una temperatura interna de entre 5 °C y 10 °C. Después de terminar la adición, la reacción se agitó hasta que la TLC y la LCMS indicaron la conversión completa hasta el producto. Se añadió lentamente H₂O (250 ml) a la
10 mezcla, y la mezcla se agitó durante 10 minutos, después de lo cual, se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo una vez adicional con diclorometano, y los orgánicos combinados se lavaron con HCl al 10 %, salmuera, y después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron hasta la mitad del volumen. Se añadieron hexanos hasta que la solución se hizo turbia, y empezó a ocurrir la cristalización. Los sólidos después se filtraron a partir de la solución, para dar los compuestos del título (134,6 g, 95 %) como un sólido blanco, el cual se utilizó sin mayor purificación: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,76-0,96 (m, 6 H), 1,03-1,40 (m, 4 H), 1,40-1,67 (m, 4 H), 1,77-1,97 (m, 1 H), 2,10-2,28 (m, 1 H), 3,07 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,48 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 6,09 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 7,32-7,50 (m, 5 H), 7,96 (s, 1 H); ES-LCMS m/z 536 (M+H)⁺.

- Procedimiento 2: Se añadió piridina (441 ml, 5,45 mol), a una suspensión agitada de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol (1,099 g, 2,72 mol) en terbutil-metil-éter (16 litros) después de enfriarse a 15 °C. Se añadió por goteo anhídrido triflico puro (1076 g, 3,81 mol) durante 45 minutos, mientras que se mantenía la temperatura de reacción entre 14 °C y 16 °C. En seguida de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió lentamente agua (6 litros), y la mezcla se agitó rápidamente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con 1:1 de agua/salmuera (5 litros), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para remover la mayor parte del terbutil-metil-éter (se removieron aproximadamente de 13 a 14 litros). La suspensión resultante se filtró, y la torta del filtro se lavó con heptano. El secado adicional de la torta del filtro al vacío durante la noche a 40 °C proporcionó el trifluoro-metan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo como un sólido blanquecino (1342 g). Se obtuvo una segunda cosecha del producto a partir del licor madre (63 g). El rendimiento combinado fue de 1,405 g.

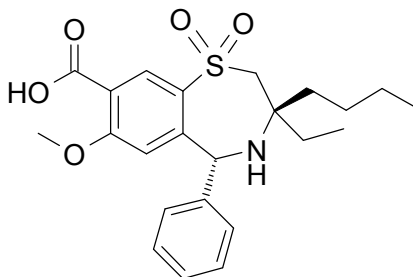
- 30 Procedimiento 3: Se cargó un reactor con 2,75 kg (6,8 mol) de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol, 19,9 kg de 1,4-dioxano, 1,08 kg (13,6 mol) de piridina a 25 °C, y se agitó a esta temperatura hasta disolverse. La solución después se enfrió hasta aproximadamente 10 °C, sobre lo cual, entonces, se añadió anhídrido triflico (2,8 kg, 9,9 mol), a una velocidad tal que la temperatura interna fuera de aproximadamente 5 °C a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 45 minutos. La temperatura de camisa después se elevó hasta aproximadamente 25 °C, y la reacción se agitó a esta temperatura hasta terminarse. Entonces se añadieron tolueno (16,3 kg), y salmuera al 10 % (8,3 litros) al reactor, y la mezcla se agitó durante cuando menos 5 minutos antes de asentarse durante otros 5 minutos. La capa acuosa se removió. Se añadió agua (8,3 kg), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos antes de asentarse durante cuando menos 10 minutos. La capa acuosa se removió, y se repitió el lavado con agua. En seguida de la remoción de la capa acuosa, la capa orgánica se redujo hasta aproximadamente 11 litros mediante destilación al vacío. Se añadió heptano (18,8 kg), y el volumen total se volvió a reducir mediante destilación al vacío hasta aproximadamente 14 litros. Se añadieron otros 4 kg de heptanos, y la mezcla se enfrió lentamente hasta aproximadamente 5 °C durante la noche. El producto se recolectó mediante filtración y se lavó dos veces con heptanos (3,6 kg y 4,0 kg). La torta se extrajo para secarse bajo un manto de N₂, y luego se secó al vacío (aproximadamente 60 °C), para dar 3,47 kg (95 %) del trifluoro-metan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo.

Intermedio 3: 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxilato de metilo



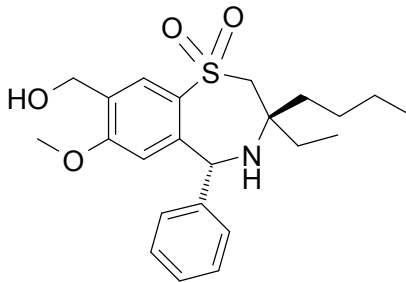
En un tubo de reacción que contenía trifluoro-metan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo (0,103 g, 0,192 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,011 g, 0,012 mmol), dppf (0,013 g, 0,024 mmol), y trietil-amina (0,040 ml, 0,288 mmol) en N,N-dimetil-formamida (1 ml), se burbujó gas de monóxido de carbono durante un periodo de 15 minutos. Se añadió metanol anhidro (0,039 ml, 0,962 mmol), y el recipiente de reacción se selló bajo una atmósfera de monóxido de carbono, y después se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el contenido se diluyó con Et₂O, y después se vertió en H₂O. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo una vez adicional con Et₂O, y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El material crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexanos/EtOAc, para dar el compuesto del título (0,080 g, 91 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,75-0,96 (m, 6 H), 0,99-1,36 (m, 4 H), 1,36-1,59 (m, 5 H), 1,86 (ddd, J = 14,4, 12,0, 4,4 Hz, 1 H), 2,07-2,23 (m, 1 H), 3,02 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,45 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,08 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 7,29-7,48 (m, 5 H), 8,52 (s, 1 H); ES-LCMS m/z 446 (M+H)⁺.

Intermedio 4: 1,1-dióxido del ácido (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxílico



Se añadieron H₂O (0,333 ml), metanol (0,333 ml), y tetrahidrofurano (1 ml) al 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxilato de metilo (0,046 g, 0,103 mmol) junto con LiOH (0,013 g, 0,310 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente para hidrolizar al ácido benzoico. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del volumen, y después se añadió HCl 6 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 veces), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (0,039 g, 86 %): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,67-0,99 (m, 6 H), 0,99-1,64 (m, 7 H), 1,87 (t, J = 11,8 Hz, 1 H), 2,08-2,29 (m, 1 H), 3,09 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,46 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 6,11 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 7,30-7,60 (m, 5 H), 8,73 (s, 1 H); ES-LCMS m/z 432 (M+H)⁺.

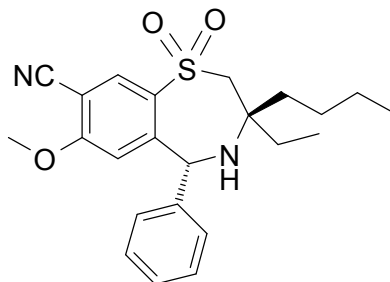
Intermedio 5: [(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol



A una solución en diclorometano (2 ml) de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxilato de metilo (0,275 g, 0,617 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno, se le añadió una solución de DIBAL-H 1 M en tolueno (1,3 ml, 1,30 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 horas; después se añadió metanol, seguido por H₂O. La mezcla de reacción se concentró, y después se volvió a disolver en EtOAc. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo una vez adicional con EtOAc, entonces los

orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. La cromatografía sobre sílice utilizando hexanos/EtOAc proporcionó el compuesto del título (0,238 g, 91 %): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,76-0,93 (m, 6 H), 1,04-1,36 (m, 6 H), 1,36-1,59 (m, 6 H), 1,76-1,93 (m, 1 H), 2,05-2,24 (m, 2 H), 3,02 (d, $J = 14,8$ Hz, 1 H), 3,42 (d, $J = 14,8$ Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 4,65 (qd, $J = 13,2, 6,3$ Hz, 2 H), 6,07 (s a, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 7,29-7,50 (m, 5 H), 8,03 (s, 2 H); ES-LCMS m/z 418 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 6: 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo

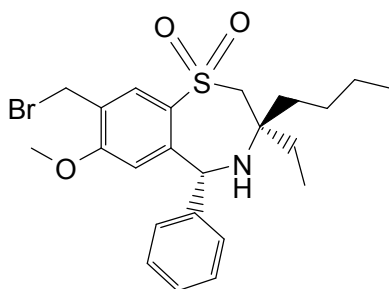


Procedimiento 1: Una mezcla de trifluoro-metan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo (0,535 g, 1,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,055 g, 0,06 mmol), DPPF (0,066 g, 0,12 mmol), polvo de zinc (0,004 g, 0,06 mmol), y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,117 g, 0,99 mmol) en N,N-dimetil-formamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo una corriente de nitrógeno. La reacción se calentó a 80 °C, y se agitó durante 8 h. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la dimetil-formamida se removió al vacío, se añadió Et_2O , y los orgánicos se lavaron con NH_4OH (acuoso) 2N, seguido por salmuera. Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se trituró con hexanos/EtOAc, y se recolectó un sólido blanco mediante filtración, para dar el compuesto del título (0,386 g, 92 %): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,73-0,97 (m, 6 H), 0,98-1,62 (m, 8 H), 1,77-1,92 (m, 1 H), 2,08-2,24 (m, 1 H), 3,01 (d, $J = 14,9$ Hz, 1 H), 3,45 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3 H), 6,08 (s a, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 7,32-7,49 (m, 5 H), 8,28 (s, 1 H); ES-LCMS m/z 413 ($M+H$) $^+$.

Procedimiento 2: Una solución de trifluoro-metan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo (1,346 kg, 2,51 mol) en N,N-dimetil-formamida (2,5 litros) se cargó con $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (440 g, 3,75 mol), y la mezcla agitada se desgasificó pasando N_2 a través de la mezcla durante 60 minutos. Se añadió agua (25 ml), y la desgasificación se continuó durante 30 minutos. Se añadieron DPPF (14,5 g, 26,16 mmol), y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10,5 g, 11,47 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80-85 °C con desgasificación continua. La reacción se juzgó que estaba completa después de 2 horas a esta temperatura. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción a 60 °C, se le añadió tolueno (500 ml), y la mezcla se agitó durante la noche después de enfriarse, a temperatura ambiente. Se añadió tolueno (8 litros), y la mezcla se lavó con agua (2 litros, 4 veces). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se filtró, y el filtrado se agitó sobre resina PL-BnSH (460 g, para eliminar las impurezas de metales pesados) durante 3 días. La resina se removió mediante filtración y el filtrado se concentró hasta la cristalización del producto producido. Se añadió heptano (12 litros), y los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración y se lavaron con heptano. Los sólidos blancos además se secaron al vacío, para proporcionar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (1,010 kg).

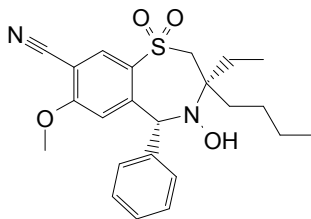
Procedimiento 3: Se pusieron trifluoro-metan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo (2160 g, 4,05 mol), y cianuro de zinc (266 g, 2,23 mol) en un reactor, seguidos por agua (1,084 ml), y N-metil-pirrolidinona (10,830 ml). El contenido se colocó bajo nitrógeno, y después se evacuó tres veces. La reacción se calentó a 100 °C, y se trató con una suspensión de acetato de paladio (4,8 g, 0,02 mol), y 1,1'-bis-(difetil-fosfina)-ferroceno (15,7g, 0,03 mol) en NMP (50 ml). La reacción inmediatamente se trató con polimetil-hidroxi-siloxano (PMHS, 22 g) en NMP (50 ml), y se mantuvo a 100 °C durante aproximadamente una hora, cuando el análisis de HPLC indicó que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió hasta aproximadamente 35 °C, y se trató con una solución preparada de agua (8,685 g), hidróxido de amonio (1,958 g), y etanol (17,130 g) durante aproximadamente diez minutos. La suspensión resultante se calentó hasta aproximadamente 80 °C para disolverse. La solución se enfrió a 20 °C durante aproximadamente 60 minutos y se mantuvo a 20 °C durante aproximadamente 90 minutos. Los sólidos se filtraron, se lavaron con una solución preparada del 50 % de etanol/agua (4,330 ml), seguida por heptano (4300 ml), y se extrajo para secarse. Los sólidos se secaron en un horno al vacío a 50 °C, para proporcionar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (1482 g, 89 %).

Intermedio 7: 1,1-dióxido de (3R,5R)-8-(bromo-metil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



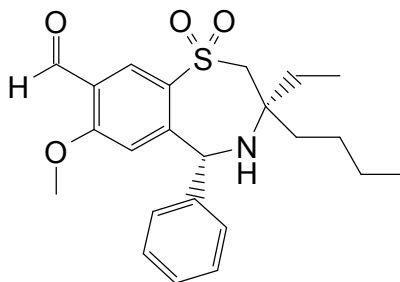
Se disolvió imidazol (0,153 g, 0,563 mmol) en diclorometano (2 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió trifenilfosfina (0,295 g, 1,126 mmol), seguida por bromo (0,058 ml, 1,126 mmol). Se añadió lentamente una solución de [(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol (0,235 g, 0,563 mmol) en diclorometano (1 ml), a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, seguido por la adición de Na₂SO₃ (acuoso), y la mezcla resultante se separó. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de un cojín de sílice, y se concentró para dar un aceite espeso, que se solidificó al reposar, para dar el compuesto del título (0,265 g, 84 %): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,73-0,95 (m, 6 H), 1,02-1,36 (m, 5 H), 1,38-1,65 (m, 5 H), 1,76-1,92 (m, 1 H), 2,08-2,23 (m, 1 H), 3,02 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H), 3,43 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 4,38-4,56 (m, 2 H), 6,06 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 7,28-7,45 (m, 5 H), 8,05 (s, 1 H); LC-MS *m/z* 480 (*M*+*H*)⁺, LC-MS 482 (*M*+*H*+2)⁺.

Intermedio 8: 1,1-dióxido de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo



El 1,1-dióxido de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (6,00 g, 14,54 mmol) disuelto en diclorometano (100 ml) se trató con *m*-CPBA (2,51 g, 11,20 mmol) con agitación a 22 °C durante 3 h. Se añadió *m*-CPBA adicional (0,77 g, 3,44 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se trató con 10 % de Na₂SO₃, y después se agitó vigorosamente durante 1 hora. La capa orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 330 g de gel de sílice, eluyendo con 10 a 60 % de EtOAc/hexanos para dar nitrilo material de partida recuperado (1,33 g, 3,23 mmol, 22,2 % de rendimiento), y el 1,1-dióxido de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo deseado (impuro) (1,99 g, 31,9 % de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,05-1,37 (m, 4 H), 1,38-1,51 (m, 1 H), 1,57-1,70 (m, 1 H), 1,78-1,89 (m, 1 H), 2,01-2,12 (m, 1 H), 3,40-3,53 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 6,28 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 7,34-7,58 (m, 5 H), 8,16 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H).

Intermedio 9: 1,1-dióxido de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído



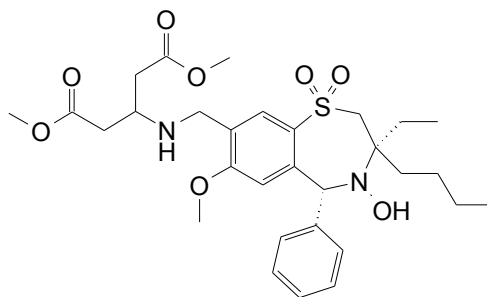
Procedimiento 1: Se disolvió 1,1-dióxido de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (7,42 g, 17,99 mmol) en diclorometano (150 ml), se trató con DIBAL-H 1 M en tolueno (36,0 ml, 36,0 mmol) a 0 °C con agitación durante 1 hora, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla hielo/HCl 1 N y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar un sólido amarillo. El producto crudo se disolvió en 80 ml de EtOAc caliente, al cual se le añadieron 250 ml de hexanos hasta nublarse. La mezcla se dejó

enfriar lentamente a temperatura ambiente, y después se enfrió en un baño de hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc/hexanos al 20 %, y se secó con aire para dar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (4,00 g, 53,5 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco. El licor madre se concentró a sequedad, y el residuo se purificó sobre 120 g de gel de sílice, eluyendo con el 20 al 40 % de EtOAc/hexanos, para dar el producto adicional como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,74 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H) 0,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) 0,96-1,29 (m, 4 H) 1,33-1,54 (m, 2 H) 1,68-1,81 (m, 1 H) 2,01-2,13 (m, 1 H) 2,80 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 3,13 (d, *J* = 15,0 Hz, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,63 (d, *J* = 15,0 Hz, 1 H) 5,98 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 7,32-7,40 (m, 1 H) 7,40-7,49 (m, 4 H) 8,23 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H); LC-MS (ES⁺) *m/z* 416,3 [M+H].

Procedimiento 2: Una solución de Dibal-H 1,5M en tolueno (1,467 litros, 2,20 mol), se añadió durante 50 minutos a una solución agitada de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (673,3 g, 1,63 mol) en CH₂Cl₂ (3,3 litros), mientras que se mantuvo la reacción a una temperatura debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos con enfriamiento a -10 °C. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición muy lenta de HCl 1 M (8 litros) durante 1,25 horas mientras que se mantenía la temperatura de reacción debajo de +15 °C (**precaución:** ¡la adición de los primeros 500 ml de HCl es muy exotérmica!). Se añadió tolueno (7 litros), y la mezcla se agitó durante 3 h. La fase acuosa se removió y la capa orgánica se lavó con HCl 1 M (5 litros). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con CH₂Cl₂ (2,5 litros), y el CH₂Cl₂ y las capas de CH₂Cl₂/tolueno se combinaron y se lavaron con Na₂CO₃ al 10 % (5 litros), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron parcialmente hasta formar una suspensión espesa. La suspensión se diluyó con heptano (de 2 a 3 volúmenes), y se añejó con agitación durante 15 minutos. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con heptano. La torta del filtro se secó con aire durante 3 horas, y después se secó en un horno al vacío durante la noche a 50 °C, para proporcionar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído como un sólido blanco (533 g).

Procedimiento 3: El 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (2,402 g, 5,82 mol), y tolueno (20714 g), se añadieron a un reactor, y se agitaron a 40 °C, para formar una solución. La solución después se enfrió a aproximadamente -35 °C y se trató con una solución de DIBAL-H (1,5M en tolueno, 4,472 g, 7,85 mol) mientras que se mantenía la temperatura interna a menos de -30 °C. La reacción se agitó a aproximadamente -30 °C durante una hora hasta que estuvo completa, y después se apagó mediante la adición lenta de una solución de HCl 1 N (aproximadamente 40 kg) hasta un pH de 1,0. La reacción se calentó a aproximadamente 30 °C, y se agitó durante una hora. La agitación se detuvo, y la capa acuosa inferior se separó, y el orgánico se lavó dos veces más con una solución de HCl 1 N (cada una con 7,200 ml) mientras que se mantenía la temperatura a aproximadamente 40 °C. Las capas acuosas se combinaron y se volvieron a lavar con tolueno (4126 g). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (9,000 ml), y después se evaporaron bajo presión reducida hasta aproximadamente 12 litros. El solvente además se evaporó a una presión atmosférica hasta un volumen final de aproximadamente 7 litros, y se trató con heptanos (16,420 g). El contenido se enfrió a aproximadamente 15 °C y se agitó durante aproximadamente dos horas. Los sólidos se rompieron manualmente y se enjuagaron desde el reactor con heptanos (3,260 g, 2 veces), y se recolectaron mediante filtración. El material sólido recolectado se lavó con heptanos adicionales (3,180 g), y después se secó a 50 °C, para dar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (2128 g, 88 %).

Intermedio 10: 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioato de dimetilo

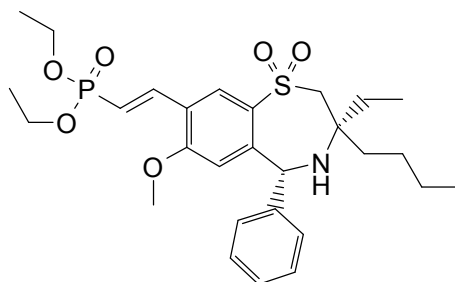


El 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (298 mg, 0,691 mmol), y 3-amino-pentanodioato de dimetilo (181 mg, 1,036 mmol) (preparado como en *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 247) se combinaron en diclorometano (4 ml), y se agitaron durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con NaHB(OAc)₃ (293 mg, 1,381 mmol), y se agitó a 22 °C durante 16 horas, después de cuyo tiempo, la LCMS pareció que estaba completa. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con el 20 al 100 % de EtOAc/hexanos, para dar el 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioato

de dimetilo (304 mg, 0,515 mmol, 74,5 % de rendimiento) como un aceite color ámbar: LC-MS (ES⁺) m/z 591,3 [M+H].

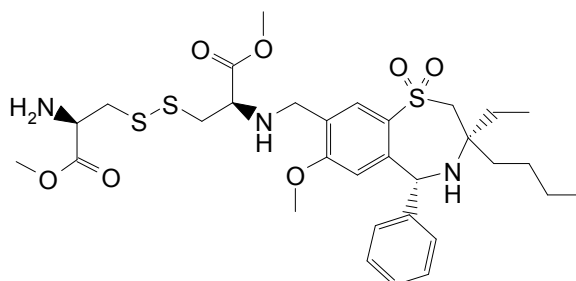
Intermedio 11: (E)-2-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-etenil}-fosfonato de dietilo

5



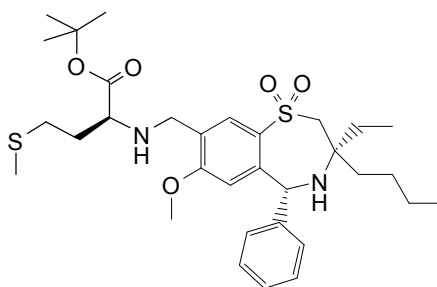
Se disolvió el metan-di-il-bis-(fosfonato) de tetraetilo (645 mg, 2,24 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml), se trató con NaH (83 mg, 2,075 mmol, dispersión al 60 % en aceite) con agitación a 22 °C durante 30 minutos. Se añadió 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (300 mg, 0,722 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión completa. La mezcla se apagó con H₂O, se dividió entre EtOAc y salmuera, y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró hasta obtener un aceite. El residuo se purificó sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con el 40 al 100 % de EtOAc/hexanos, para dar el (E)-2-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]etenil}-fosfonato de dietilo (342 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite limpio: LC-MS (ES⁺) m/z 550,4 [M+H].

Intermedio 12: N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-L-cisteinato de dimetilo



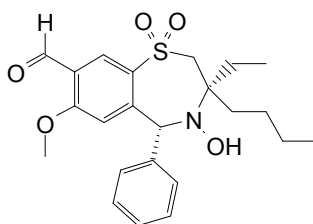
Se combinaron 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (231 mg, 0,556 mmol), y L-cisteinato de dimetilo (95 mg, 0,278 mmol) en diclorometano (8 ml), y se trataron con trietil-amina (0,077 ml, 0,556 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaHB(OAc)₃ (295 mg, 1,390 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se dividió entre diclorometano y NaHCO₃ saturado, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite transparente. El material crudo se purificó sobre 40 g de sílice, eluyendo con el 20 al 100 % de EtOAc/hexanos, para dar el N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-L-cisteinato de dimetilo (167 mg, 45,0 % de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,67-0,88 (m, 12 H) 0,96-1,29 (m, 8 H) 1,32-1,53 (m, 4 H) 1,66-1,80 (m, 2 H) 2,00-2,13 (m, 2 H) 2,54 (d, *J* = 10,0 Hz, 2 H) 2,57-2,70 (m, 2 H) 2,93-3,13 (m, 6 H) 3,42 (s, 7 H) 3,46-3,78 (m, 13 H) 5,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 2 H) 6,07 (s, 2 H) 7,26-7,36 (m, 2 H) 7,37-7,46 (m, 8 H) 7,87-8,01 (m, 2 H); LC-MS (ES⁺) m/z 668,22 [M+H].

Intermedio 13: N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-L-metioninato de 1,1-dimetil-etilo



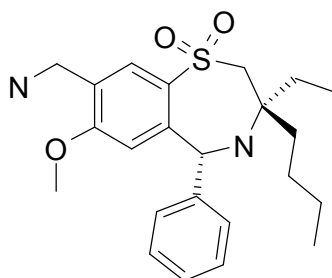
Una suspensión de L-metioninato de 1,1-dimetil-etilo (218 mg, 0,902 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató con trietil-amina (126 microlitros, 0,902 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de cuyo tiempo, se añadió 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (250 mg, 0,602 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió NaHB(OAc)₃ (255 mg, 1,203 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión hasta el producto deseado. La mezcla se dividió entre diclorometano y salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite transparente. El residuo se purificó sobre 40 g de sílice, eluyendo con el 20 al 60 % de EtOAc/hexanos, para dar el N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil-L-metioninato de 1,1-dimetil-etilo como un sólido blanco (270 mg, 74 % de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 0,98-1,28 (m, 4 H) 1,36 (s, 9 H) 1,38-1,53 (m, 2 H) 1,65-1,85 (m, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,03-2,13 (m, 1 H) 2,33-2,43 (m, 1 H) 2,53 (s a, 2 H) 2,55 (d, J = 4,3 Hz, 1 H) 3,03 (d, J = 14,8 Hz, 1 H) 3,09-3,17 (m, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,52 (d, J = 14,8 Hz, 1 H) 3,62 (s a, 2 H) 5,93 (d, J = 9,6 Hz, 1 H) 6,07 (s, 1 H) 7,25-7,36 (m, 1 H) 7,36-7,47 (m, 4 H) 7,94 (s, 1 H); LC-MS (ES⁺) m/z 605,3 [M+H].

Intermedio 14: 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído



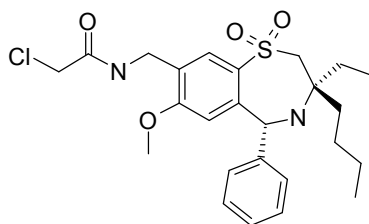
El 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (1,99 g, 4,64 mmol) disuelto en diclorometano (25 ml), se trató con DIBAL-H 1 M en tolueno (5,34 ml, 5,34 mmol) a 0 °C por goteo con agitación durante 1 hora. Se añadió una segunda porción de DIBAL-H 1 M (5,34 ml, 5,34 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a 0 °C, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión hasta el producto. Se añadió HCl 1 N (10 ml) a la mezcla, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 16 h. La fase orgánica se aisló, y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con el 10 al 50 % de EtOAc/hexanos, para dar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (1,42 g, 70,9 % de rendimiento) como una espuma blanca: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,78 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,02-1,38 (m, 4 H), 1,38-1,52 (m, 1 H), 1,56-1,73 (m, 1 H), 1,78-1,91 (m, 1 H), 2,01-2,15 (m, 1 H), 3,39-3,51 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 6,31 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 7,32-7,75 (m, 5 H), 8,20 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 10,26 (s, 1 H). LC-MS (ES⁺) m/z 432,2 [M+H].

Intermedio 15: {[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-amina



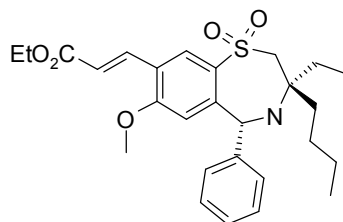
A una mezcla del 1,1-dióxido de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (468 mg, 1,134 mmol), y paladio al 10 % sobre carbón (60,4 mg, 0,567 mmol) en etanol (20 ml), se le añadió ácido clorhídrico (0,279 ml, 3,40 mmol), y se hidrogenó a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante la noche, y después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN), para dar el compuesto del título (621 mg, 79 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,07 - 8,46 (br.s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,31 - 7,57 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,12 - 4,27 (m, 1H), 3,98 - 4,12 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,38 - 3,48 (m, 1H), 3,29 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,14 - 2,38 (m, 1H), 1,80 - 1,99 (m, 1H), 1,44 - 1,75 (m, 2H), 1,14 - 1,38 (m, 3H), 0,97 - 1,15 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 417 (*M*+H)⁺.

- 10 Intermedio 16: *N*-{[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-2-cloro-acetamida



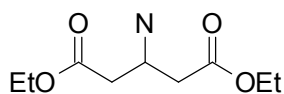
- 15 A una solución helada de {[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-amina (50 mg, 0,120 mmol) en diclorometano (6 ml), se le añadieron piridina (0,097 ml, 1,20 mmol), y cloruro de cloro-acetilo (0,048 ml, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró bajo presión reducida, para dar un aceite ligeramente amarillo. El compuesto del título crudo (55 mg, 92 %) se utilizó sin mayor purificación: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,27 - 7,45 (m, 5H), 6,91 - 7,13 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,44 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,09 - 2,24 (m, 1H), 1,69 - 1,90 (m, 1H), 0,99 - 1,60 (m, 6H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,80 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 494 (*M*+H)⁺.

- 20 Intermedio 17: (2*E*)-3-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-2-propenoato de etilo



- 25 En un tubo sellado, una solución de trifluoro-metan-sulfonato de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo (3,5 g, 6,53 mmol) en *N,N*-dimetil-formamida (30 ml) se trató con trietil-amina (4,55 ml, 32,7 mmol), seguida por acrilato de etilo (3,56 ml, 32,7 mmol), y cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II) (0,459 g, 0,653 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice (EtOAc: hexanos = 1:6 a 2:1) proporcionó el compuesto del título (3,06 g, 94 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,21 (s, 1H), 7,85 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 5H), 6,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,06 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,18 - 4,30 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,44 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,08 - 2,26 (m, 1H), 1,76 - 1,93 (m, 1H), 1,38 - 1,54 (m, 3H), 1,28 - 1,35 (m, 3H), 1,03 - 1,21 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 486 (*M*+H)⁺.

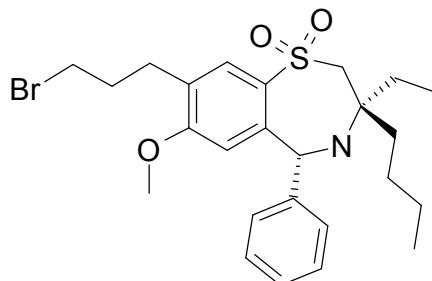
- 35 Intermedio 18: 3-amino-pentanodioato de dietilo



- 40 A una solución de ácido β-glutámico (500 mg, 3,40 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió cloruro de tionilo (0,992 ml, 13,59 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano y una solución saturada de carbonato de potasio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para dar el compuesto del título (702 mg, 97 %) como un aceite incoloro: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 4,04 - 4,27 (m, 4H), 3,46

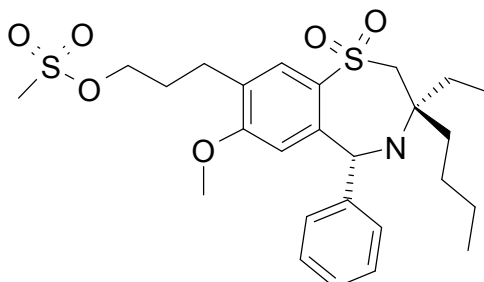
- 3,74 (m, 1H), 2,24 - 2,60 (m, 4H), 1,09 - 1,29 (m, 6H).

Intermedio 19: 1,1-dióxido de (3R,5R)-8-(3-bromo-propil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



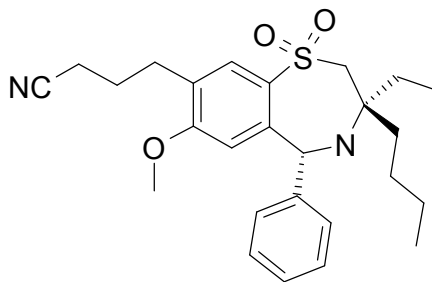
- 5 A una solución del 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-1-propanol (84,2 mg, 0,189 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadieron trifenil-fosfina (99 mg, 0,378 mmol), y tetrabromuro de carbono (125 mg, 0,378 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se dividió entre H₂O y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc:hexanos = 10:90 a 50:50) proporcionó el compuesto del título (78 mg, 80 %) como un aceite limpio: ES-LCMS *m/z* 508 (*M+H*)⁺.

Intermedio 20: Metan-sulfonato de 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propilo



- 15 A una solución helada de 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-1-propanol (250 mg, 0,561 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadieron trietil-amina (0,235 ml, 1,683 mmol), y cloruro de metan-sulfonilo (0,048 ml, 0,617 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se dividió entre H₂O y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para dar el producto del título (280 mg, 91 %) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,27 - 7,52 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 6,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,04 - 4,26 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,31 - 3,43 (m, 1H), 2,85 - 3,07 (m, 4H), 2,46 - 2,78 (m, 4H), 1,73 - 2,27 (m, 4H), 1,35 - 1,61 (m, 4H), 0,97 - 1,34 (m, 8H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,80 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

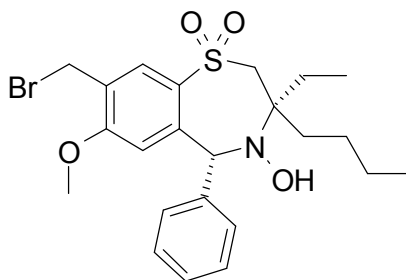
Intermedio 21: 4-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-butano-nitrilo



- 25 A una solución del metan-sulfonato de 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propilo (90 mg, 0,172 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 ml), se le añadió cianuro de sodio (16,84 mg, 0,344 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante el fin de semana, y se dividió entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc:hexanos = 10:90 a 1:1) proporcionó el compuesto del título

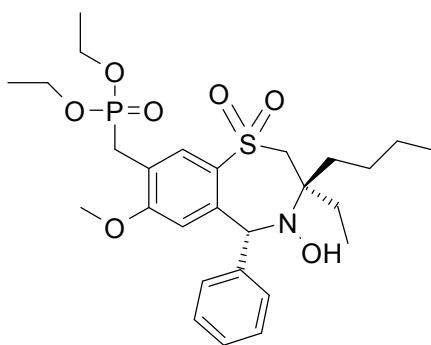
(76 mg, 95 %) como un sólido blanco: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,81 (s, 1H), 7,26 - 7,48 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,40 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,01 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 2,64 - 2,80 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,08 - 2,21 (m, 1H), 1,75 - 1,98 (m, 3H), 1,37 - 1,51 (m, 2H), 0,99 - 1,35 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 455 ($M+H$) $^+$.

- 5 Intermedio 22: 1,1-dióxido de (3R,5R)-8-(bromo-metil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-ol



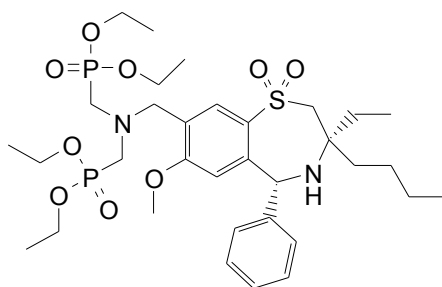
- 10 El 1,1-dióxido de (3R,5R)-8-(bromo-metil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (627 mg, 1,305 mmol) disuelto en diclorometano (20 ml) se trató con m-CPBA (292 mg, 1,305 mmol) con agitación a 0 °C durante 1 hora, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión completa hasta el producto. La mezcla de reacción se trató con Na_2SO_3 al 10 %, con agitación vigorosa durante 15 minutos, se diluyó con diclorometano, y la fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con diclorometano, para dar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-8-(bromo-metil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-ol (621 mg, 96 % de rendimiento) como una espuma blanca: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,79 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,04-1,37 (m, 4 H), 1,37-1,49 (m, 1 H), 1,58-1,71 (m, 1 H), 1,77-1,89 (m, 1 H), 2,01-2,14 (m, 1 H), 3,36-3,44 (m, 2 H), 3,45-3,55 (m, 3 H), 4,69 (s, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 7,30-7,72 (m, 5 H), 7,98 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H); LC-MS (ES^+) m/z 496,1, 498,1 [$M+H$].
- 15

Intermedio 23: [[(3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-fosfonato de dietilo



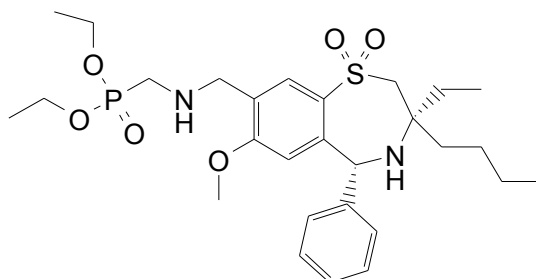
- 20 El 1,1-dióxido de (3R,5R)-8-(bromo-metil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-ol (171 mg, 0,344 mmol) disuelto en tolueno (10 ml) se trató con fosfito de trietilo (1,189 ml, 6,80 mmol), y después se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (30 X 150 milímetros, Columna C18 5 micrómetros, H_2O Sunfire; se utilizaron MeCN + ácido trifluoro-acético al 0,05 % y H_2O + ácido trifluoro-acético al 0,05 % como el sistema de solventes; del 15 al 100 %), para dar el [[(3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-fosfonato de dietilo (48,5 mg, 25,4 % de rendimiento) como un aceite transparente: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,79 (t, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,82-0,93 (m, 3 H), 1,04-1,71 (m, 12 H), 1,91-2,02 (m, 1 H), 2,02-2,13 (m, 1 H), 3,13-3,28 (m, 2 H), 3,29-3,40 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,95 (m, $J = 7,2$, 7,2, 7,2, 7,2, 2,5 Hz, 4 H), 6,12 (s, 1 H), 6,28-6,38 (m, 1 H), 7,31-7,39 (m, 1 H), 7,42 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 7,46-7,60 (m, 2 H), 7,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,99-8,08 (m, 1 H); LC-MS (ES^+) m/z 554,31 [$M+H$].
- 25
- 30

Intermedio 24: [([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-imino)-dimetan-di-il]-bis-(fosfonato) de tetraetilo



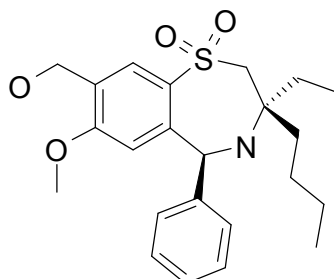
La $\{[(3R,5R)\text{-}3\text{-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil\}$ -amina (155 mg, 0,37 mmol) se combinó con ácido tósico (catalítico) en tolueno (20 ml), y se concentró a sequedad para destilar azeotrópicamente cualquier H_2O residual. Se añadieron para-formaldehído (11,2 mg, 0,37 mmol), y tolueno (5 ml), y la mezcla se calentó a 75°C con agitación vigorosa durante 30 minutos, después de cuyo tiempo, se añadió fosfito de dietilo (0,048 ml, 0,37 mmol). Después de 30 minutos, se añadió tetrahidrofurano (20 ml) a la mezcla, y la mezcla de reacción homogénea resultante se agitó durante la noche a 75°C . La mezcla se concentró a sequedad, y se purificó mediante RP-HPLC (columna 30 X 150 Sunfire bajo condiciones ácidas; se utilizaron MeCN + ácido trifluoro-acético al 0,05 % y H_2O + ácido trifluoro-acético al 0,05 % como el sistema de solventes; del 30 % al 100 % durante 10 minutos, del 100 % al 100 % durante 12 minutos), para dar el $\{[(3R,5R)\text{-}3\text{-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil\}$ -imino)-dimetan-di-il]-bis-(fosfonato) de tetraetilo (49,7 mg, 18,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo: LC-MS (ES^+) m/z 717,4 $[\text{M}+\text{H}]$.

Intermedio 25: $\{[(3R,5R)\text{-}3\text{-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil\}$ -amino)-metil]-fosfonato de dietilo



La $\{[(3R,5R)\text{-}3\text{-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil\}$ -amina (45,8 mg, 0,110 mmol) se combinó con paraformaldehído (3,47 mg, 0,110 mmol), y fosfito de dietilo (0,014 ml, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), y se agitó durante 16 horas a 75°C , después de cuyo tiempo, todo el solvente se fue, y la LCMS indicó la conversión del $<20\%$. El tetrahidrofurano se reemplazó y se añadió fosfito de dietilo adicional (0,043 ml, 0,330 mmol), y la mezcla se calentó durante 24 horas adicionales a 75°C , después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión de aproximadamente el 50 %. Se añadió fosfito de dietilo adicional (0,150 ml, 1,16 mmol), y se continuó el calentamiento durante 24 horas, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó que se completó un 70 %. Se añadió para-formaldehído adicional (1,651 mg, 0,055 mmol), y se continuó el calentamiento durante 24 horas, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión completa del material de partida hasta los productos mono- y di-sustituídos. La mezcla se concentró a sequedad, y se purificó sobre 24 g de gel de sílice, eluyendo con el 0 al 20 % de metanol/diclorometano, para dar el $\{[(3R,5R)\text{-}3\text{-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil\}$ -amino)-metil]-fosfonato de dietilo deseado (36,3 mg, 58,3 % de rendimiento) como un aceite transparente: LC-MS (ES^+) m/z 567,30 $[\text{M}+\text{H}]$.

Intermedio 26: $[(3R,5S)\text{-}3\text{-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol$

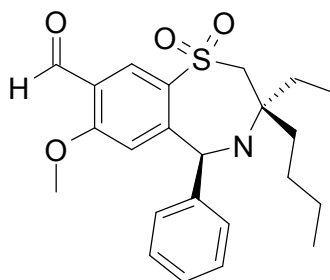


Etapa 1: A una solución helada de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (2,37 g, 5,74 mmol) en diclorometano (50 ml), se le añadió DDQ (1,956 g, 8,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se dividió entre H₂O y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó, (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:4 a 3:1), seguida por la purificación adicional utilizando gel de sílice (MeOH:DCM = 0:100 a 5:95) proporcionó el 1,1-dióxido de (3R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (1,42 g, 59 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,54 (m, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 - 3,86 (m, 3H), 1,02 - 1,76 (m, 8H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 411 (*M+H*)⁺.

Etapa 2: A una solución helada de 1,1-dióxido de (3R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (1,32 g, 3,22 mmol) en diclorometano (30 ml), se le añadió por goteo DIBAL-H (6,43 ml, 6,43 mmol) como una solución 1 M en tolueno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 N, y se agitó durante 1 hora, después de lo cual, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, para dar el 1,1-dióxido de (3R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (1,0 g, 75 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 10,48 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 - 3,83 (m, 2H), 0,99 - 1,36 (m, 5H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 414 (*M+H*)⁺.

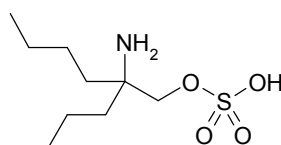
Etapa 3: A una solución del 1,1-dióxido de (3R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (720 mg, 1,741 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (3,48 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano, 3,48 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y entonces a 40 °C durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con MeOH, se agitó durante 30 minutos, y se concentró bajo presión reducida. Se añadió metanol varias veces, y se evaporó bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc:hexanos = 20:80 a 50:50) proporcionó el compuesto del título (306 mg, 42 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,30 - 7,53 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,53 - 4,82 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,43 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,38 (dd, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 2,14 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 1,71 - 1,87 (m, 1H), 1,44 - 1,57 (m, 2H), 1,09 - 1,42 (m, 5H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,79 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 418 (*M+H*)⁺.

Intermedio 27: 1,1-dióxido de (3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído



A una solución del [(3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol (460 mg, 1,102 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió peryodinano Dess-Martin (491 mg, 1,157 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se filtró a través de un cojín de gel de sílice. El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar el compuesto del título (391 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 10,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,33 - 7,52 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 1,11 - 1,47 (m, 5H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 416 (*M+H*)⁺.

Intermedio 28: Sulfato ácido de 2-amino-butil-hexanosilo



Etapa 1: A una suspensión de norleucina (100 g, 762 mmol) en EtOH (715 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de tionilo (58,4 ml, 800 mmol) durante 1 hora, manteniendo una temperatura de <5 °C. La reacción se dejó calentar

lentemente a 25 °C y se agitó durante la noche. La solución se calentó a 65 °C durante 3 horas; después se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el clorhidrato de norleucinato de etilo (149 g, 761 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco después de secarse a 50 °C bajo un alto vacío durante 15 h.

Etapa 2: Una suspensión de sal de clorhidrato de norleucinato de etilo (149 g, 761 mmol) en diclorometano (1,352 ml) a 25 °C, se trató con MgSO_4 (92 g, 761 mmol), seguido por trietil-amina (223 ml, 1599 mmol) por goteo durante 1 hora. Después de agitar durante 1 hora, se añadió benzaldehído (77 ml, 761 mmol), por medio de un embudo de adición durante 30 minutos, seguido por MgSO_4 adicional (92 g, 761 mmol). La suspensión se agitó a 25 °C durante 60 horas, y después se filtró lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío, y después se trituró con MTBE. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con MTBE. El filtrado se concentró al vacío, para dar un aceite amarillo claro (>95 % de rendimiento).

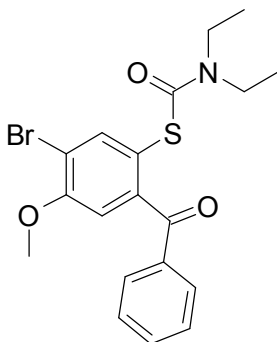
Etapa 3: Una mezcla de NaH (16,53 g, 413 mmol) en N,N-dimetil-formamida (293 ml) a 25 °C se agitó durante 10 minutos, y después se enfrió a 0 °C, después de lo cual, se añadió una solución de N-(fenil-metiliden)-norleucinato de etilo (81,8 g, 331 mmol) en N,N-dimetil-formamida (58,5 ml), por medio de una cánula en una forma por goteo. La reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió una solución de yodo-butano (44,6 ml, 364 mmol) en dimetil-formamida (29,3 ml), por medio de una cánula, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 h. La reacción se vertió en NH_4Cl saturado (250 ml), y MTBE (250 ml), y después se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con metil-terbutil-éter (1 vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar un aceite amarillo en un >95 % de rendimiento.

Etapa 4: Se trató el 2-butil-N-(fenil-metiliden)-norleucinato de etilo puro (112,3 g, 370 mmol) con HCl 1 N (444 ml, 444 mmol), y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La reacción se lavó con hexanos (200 ml, 2 veces), entonces la capa acuosa se enfrió a 0 °C, y se ajustó a un pH de 12 con una combinación de NaOH 3N y 6N. La mezcla acuosa se extrajo con metil-terbutil-éter (4 veces), entonces las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar el 2-butil-norleucinato de etilo (74 g, 93 % de rendimiento) como un aceite color amarillo.

Etapa 5: Una solución del 2-butil-norleucinato de etilo (37 g, 172 mmol) en tetrahidrofurano (275 ml) a 25 °C se trató con LAH 2M (86 ml, 172 mmol) por medio de un embudo de adición durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 2 horas; después se dejó llegar a la temperatura ambiente mientras que se agitaba durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C, y después se trató en secuencia con H_2O (7,82 ml), NaOH al 15 % (7,82 ml), y H_2O (23,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, y después se filtró lavando con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró al vacío, para dar el 2-amino-2-butil-1-hexanol (29,8 g, >95 % de rendimiento) como un aceite amarillo espeso, el cual se solidificó después de reposar.

Etapa 6: Una solución de 2-amino-2-butil-1-hexanol (62,8 g, 362 mmol) en EtOAc (454 ml) a 25 °C se trató con ácido cloro-sulfónico (29,1 ml, 435 mmol). La reacción se calentó a 40 °C, y se agitó durante 3 horas, y después se enfrió a 25 °C. La mezcla espesa se colocó en refrigerador durante la noche, y después se filtró, lavando con EtOAc frío. El sólido se secó para dar el sulfato ácido de 2-amino-butil-hexanosilo como un sólido blanco en un >50 % de rendimiento: ^1H NMR (D_2O) δ ppm 3,92 (s, 2H), 1,42 - 1,65 (m, 4H), 1,02 - 1,25 (m, 8H), 0,72 (t, J = 6,7 Hz, 6H).

Intermedio 29: Dietil-tiocarbamato de S-[5-bromo-4-(metiloxi)-2-(fenil-carbonil)-fenilo]



Etapa 1: A una solución de 2-bromo-1,4-bis-(metiloxi)-benceno (203 g, 934 mmol), y cloruro de benzoilo (125 ml, 1,074 mmol) en diclorometano (800 ml) a 5 °C, se le añadió ácido triflico (83 ml, 934 mmol) durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y después se calentó lentamente a reflujo suave, y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió metanol (20 ml), y se continuó la agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en H_2O helada y se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , y se concentró hasta obtener un sólido color naranja. Se añadió MTBE (500 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. El sólido resultante se filtró, se enjuagó con 1:1 de MTBE/hexanos, y se secó con aire, para proporcionar la [4-bromo-2,5-bis-(metiloxi)-fenil](fenil)-metanona (210,6 g, 70 %) como un sólido color gris claro: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H),

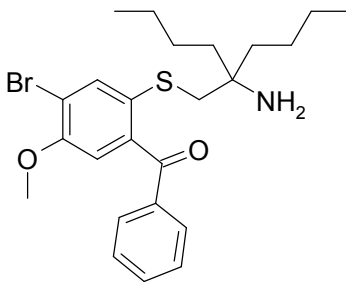
7,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (s, 3H).

Etapa 2: Una solución de [4-bromo-2,5-bis-(metiloxi)-fenil](fenil)-metanona (290 g, 0,903 mol) en diclorometano (1,5 litros) se añadió por goteo durante una hora a una solución agitada de BCl_3 1 M en diclorometano (1,13 litros, 1,13 mol), mientras que se mantenía la temperatura de reacción debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó en o debajo de 0 °C durante 30 minutos, y después se apagó mediante la adición lenta de metanol (500 ml) durante 30 minutos a 10 °C. Se añadió HCl 2N (1 litros) a 15 °C durante 30 minutos. Las capas se separaron, y la fase orgánica se concentró mediante evaporación giratoria hasta obtener aproximadamente 500 ml, y después se diluyó con hexanos. Los cristales amarillos resultantes se recolectaron mediante filtración, y se secaron con aire, para proporcionar la [4-bromo-2-hidroxi-5-(metiloxi)-fenil](fenil)-metanona (258 g, 93 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 11,67 (s, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,71 (s, 3H).

Etapa 3: Se añadió terbutóxido de potasio sólido (116 g, 1,03 mol), en porciones, a una solución agitada de [4-bromo-2-hidroxi-5-(metiloxi)-fenil](fenil)-metanona (253,33 g, 0,825 mol) en N,N-dimetil-formamida (800 ml), mientras que se mantenía la temperatura interna debajo de 20 °C. Se mantuvo agitando después de enfriarse, durante 15 minutos, hasta que la temperatura interna fue de aproximadamente 0 °C. El baño helado se removió y se continuó la agitación durante 30 minutos con calentamiento a una temperatura interna de 6 °C. Se añadió entonces una solución de cloruro de N,N-dietil-tiocarbamoilo (150 g, 0,99 mol) en N,N-dimetil-formamida (300 ml) en una corriente lenta durante 5 minutos. La mezcla oscura resultante después se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 3 h. La mezcla se diluyó con metil-terbutil-éter (1,5 litros) y H_2O (1,5 litros), y después se agitó rápidamente. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con metil-terbutil-éter (1,5 litros). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 0,2N (1,5 litros, 2 veces), y una vez con salmuera (1 litros). La fase orgánica color rojo oscuro se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró hasta obtener 1 litro de una suspensión espesa, seguida por heptano. Los sólidos se recolectaron mediante filtración lavando con heptano, y se secaron con aire, para proporcionar el dietil-tiocarbamato de O-[5-bromo-4-(metiloxi)-2-(fenil-carbonil)-fenilo] (301,3 g, 86 %) como un sólido color naranja claro: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,06 (q, 6H).

Etapa 4: Una mezcla agitada del dietil-tiocarbamato de O-[5-bromo-4-(metiloxi)-2-(fenil-carbonil)-fenilo] (301 g, 0,71 mol) en difenil-éter (1 litros) se calentó gradualmente hasta una temperatura interna de 215 °C durante 1 hora, y se mantuvo a esta temperatura durante 3,5 h. La solución oscura se enfrió a 100 °C, y se trató con Darco G-60 (20 g). La mezcla además se enfrió a 70 °C con agitación, y se filtró a través de Celite, lavando con heptano. El filtrado se diluyó con heptano (4 litros) con enfriamiento a 5 °C, y se añejó a 0 °C durante 30 minutos. El sobrenadante se removió mediante decantación, y los sólidos restantes se trituraron con hexanos. Los sólidos restantes se disolvieron en diclorometano y se concentraron al vacío hasta obtener un sólido, el cual se trituró con hexanos y se recolectó mediante filtración. El material se secó bajo un alto vacío, para proporcionar el dietil-tiocarbamato de S-[5-bromo-4-(metiloxi)-2-(fenil-carbonil)-fenilo] (224 g, 74 %) como un sólido color gris oscuro: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,72 - 7,82 (m, 3H), 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,15-3,29 (s a, 2H), 3,02-3,15 (s a, 2H), 0,68 - 1,09 (m, 6H).

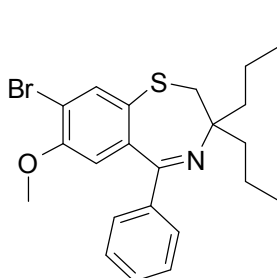
Intermedio 30: [2-[(2-amino-2-butil-hexanosil)-tio]-4-bromo-5-(metiloxi)-fenil](fenil)-metanona



Una suspensión de dietil-tiocarbamato de S-[5-bromo-4-(metiloxi)-2-(fenil-carbonil)-fenilo] (Intermedio 29) (15 g, 35,5 mmol) en EtOH (75 ml) se trató con KOH 6M (23,68 ml, 142 mmol), y después se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOH adicional (200 ml), y después se calentó a 70 °C durante 15 h. La reacción se concentró hasta obtener un aceite color rojo oscuro espeso. En un matraz separado, el sulfato ácido de 2-amino-butil-hexanosilo (9,90 g, 39,1 mmol) se disolvió en H_2O (25 ml), y después se calentó a 85 °C, después lo cual, se añadió la solución de tiofenolato en H_2O por medio de pipeta. El tiofenolato residual se transfirió con EtOH y H_2O mínimos. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 15 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió en H_2O y se extrajo con diclorometano (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar un aceite color rojo espeso. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice utilizando DCM/MeOH con NH_4OH al 1 % (gradiente desde 100/0 % hasta 90:10 durante 30 minutos), para dar la [2-[(2-amino-2-butil-hexanosil)-tio]-4-bromo-5-(metiloxi)-fenil](fenil)-metanona (16,3 g, 96 % de rendimiento) como un aceite espeso rojo: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,76 - 7,83 (m, 3H), 7,60 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 0,78 - 1,55 (m, 18H);

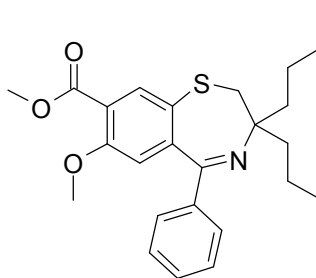
LC-MS (ES⁺) *m/z* 478,2 [M+H], 480,2 [M+H],

Intermedio 31: [2-[(2-amino-2-butil-hexanosil)-tio]-4-bromo-5-(metiloxi)-fenil](fenil)-metanona



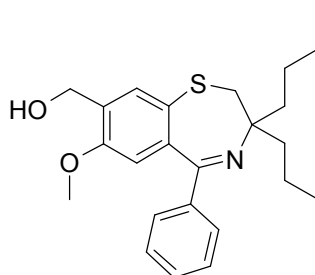
Una solución de la [2-[(2-amino-2-butil-hexanosil)-tio]-4-bromo-5-(metiloxi)-fenil](fenil)-metanona (16,3 g, 34,1 mmol) en tolueno (341 ml) se trató con ácido cítrico (0,327 g, 1,703 mmol), y después se calentó a reflujo durante 15 h. La reacción se adaptó con una trampa Dean-Stark, y después se calentó a 130 °C durante 10 horas, después de lo cual, se añadió ácido cítrico adicional (325 mg). Se continuó la agitación a 130 °C durante 15 horas, y después se añadió ácido cítrico adicional (100 mg), y se continuó agitando a 130 °C durante 10 h. La reacción se concentró al vacío, y después se purificó mediante cromatografía en SiO₂ utilizando hexanos:EtOAc (100:0 a 80:20) como eluyente, para dar la 8-bromo-3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepina (10 g, 63,7 % de rendimiento) como un aceite, el cual se solidificó hasta obtener un sólido bronceado después de reposar: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 - 7,44 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 1,16 - 1,66 (m, 12H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 6H); LC-MS (ES⁺) *m/z* 460,2 [M+H], 462,2 [M+H],

Intermedio 32: 3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxilato de metilo



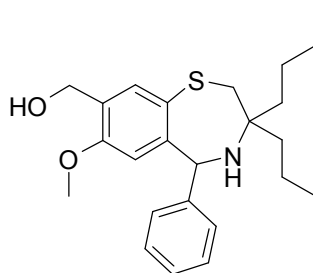
Se burbujeó monóxido de carbono a través de una mezcla de 8-bromo-3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepina (Intermedio 31) (10 g, 21,72 mmol), Pd(OAc)₂ (0,488 g, 2,172 mmol), y dppp (0,896 g, 2,172 mmol) en sulfóxido de dimetilo (71,6 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató con metanol (3,51 ml, 87 mmol), y trietil-amina (4,54 ml, 32,6 mmol), y después se calentó a 70 °C durante 3 horas, después de cuyo tiempo, se añadió metanol adicional (3,51 ml, 87 mmol). Se continuó el calentamiento bajo una atmósfera de CO durante 39 h. La mezcla de reacción se diluyó con metil-terbutil-éter, y después se filtró a través de un tapón de Celite, lavando con MTBE. El filtrado se vertió en H₂O, entonces la capa acuosa separada se extrajo con metil-terbutil-éter (1 vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en SiO₂ utilizando hexanos:EtOAc (100:0 a 60:40) como eluyente para dar el 3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxilato de metilo (86 % de rendimiento) como un aceite color naranja claro: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,53 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,30 - 7,44 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 1,14 - 1,65 (m, 12H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 6H); LC-MS (ES⁺) *m/z* 440,3 [M+H].

Intermedio 33: [3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol



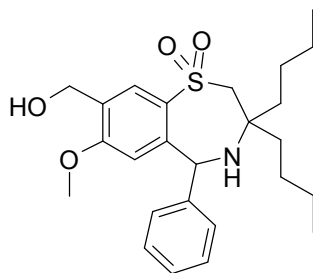
Una solución del 3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxilato de metilo (8,2 g, 18,65 mmol) en tetrahidrofurano (34,0 ml) a 25 °C se trató con LAH 2M en tetrahidrofurano (13,99 ml, 28,0 mmol) de una manera por goteo. La reacción se agitó durante 15 minutos, y después se apagó con H₂O (1,1 ml), NaOH al 15 % (1,1 ml), y H₂O (3,4 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se filtró a través de un cojín de Celite, lavando con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró al vacío, para dar el [3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol (7,7 g, 100 % de rendimiento): ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,49 - 7,59 (m, 3H), 7,30 - 7,42 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 1,13 - 1,65 (m, 12H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 6H); LC-MS (ES⁺) m/z 412,3 [M+H].

Intermedio 34: [3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol



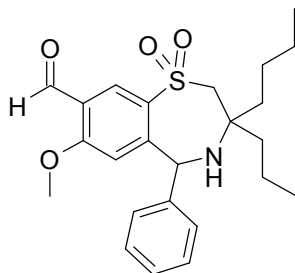
Una solución de [3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol (7,7 g, 18,71 mmol) en tetra-hidrofurano (51,1 ml) a 25 °C, se trató con BH₃ 1 M. Se añadió THF por goteo (20,58 ml, 20,58 mmol), entonces la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se apagó con metanol (30 ml), y después se concentró bajo presión reducida, para dar una espuma blanca cruda. La purificación del residuo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando un gradiente de 6:1 de hexanos:EtOAc hasta 2:1 de hexanos:EtOAc, proporcionó una mezcla de material de partida y producto sin reaccionar (aproximadamente 85:15, respectivamente). Este material se volvió a someter a condiciones idénticas, y se purificó de una forma similar, para dar el [3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol (6,56 g, 85 % de rendimiento) que contenía del 5 al 10 % de imina: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,50 (s, 1H), 7,24 - 7,47 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,59 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,76 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,01 - 2,24 (m, 2H), ,08 - 1,72 (m, 10H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS (ES⁺) m/z 414,3 [M+H].

Intermedio 35: [3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol



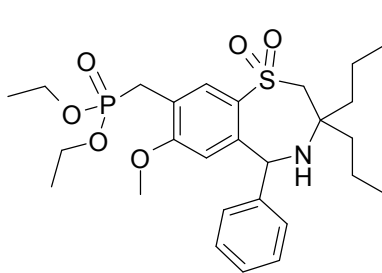
Una solución de [3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol (6,56 g, 15,86 mmol) en ácido trifluoro-acético (52,4 ml) a 25 °C, se trató con H₂O₂ al 30 % (3,24 ml, 31,7 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora. Después de enfriarse en un baño de hielo, se añadieron H₂O (300 ml), y tetrahidrofurano (120 ml), seguidos por NaOH al 15 %, luego NaOH 6N, hasta que la solución alcanzó un pH de 12. Después de agitar durante 1 hora, se añadió una solución de Na₂SO₃ al 10 % (60 ml), y la solución se agitó hasta que cesó de burbujear. La reacción se trató con diclorometano, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces), entonces las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ utilizando un gradiente de DCM/MeOH (100:0 a 95:5), para dar el [3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol (6,7 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. El material contenía del 10 al 15 % de imina: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,29 - 7,49 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 6,08 (s a, 1H), 4,56 - 4,76 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,05 - 2,30 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,02 - 1,64 (m, 10H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC-MS (ES⁺) m/z 446,3 [M+H].

Intermedio 36: 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído



Una solución del [3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol (415 mg, 0,931 mmol) en diclorometano (9313 microlitros) a 25 °C se trató con peryodinato Dess-Martin (415 mg, 0,978 mmol), y se agitó durante 1 hora. La reacción se filtró a través de un cojín delgado de SiO₂ lavando con EtOAc, y entonces el filtrado se concentró al vacío, para dar un sólido blanco. El residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ utilizando un gradiente de hexanos/EtOAc, para dar el 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (310 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 10,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,32 - 7,56 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 6,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,47 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,12 - 2,29 (m, 1H), 1,78 - 1,92 (m, 1H), 1,03 - 1,61 (m, 10H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC-MS (ES⁺) *m/z* 444,2 [M+H].

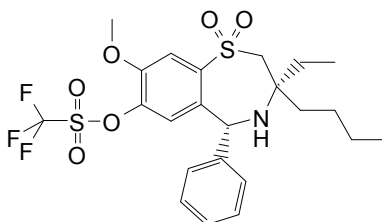
Intermedio 37: {[3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-fosfonato de dietilo



Etapla 1: Una solución de imidazol (306 mg, 4,49 mmol) en diclorometano (2,7 ml) a 0 °C, se trató con trifenil-fosfina (589 mg, 2,244 mmol), seguida por Br₂ (116 microlitros, 2,244 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió lentamente una solución de [3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol (Intermedio 35) (500 mg, 1,122 mmol) en diclorometano (2,7 ml), y entonces la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se trató con Na₂SO₃ acuoso al 10 %, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron a través de un cojín de SiO₂, y se concentraron al vacío, para dar el 1,1-dióxido de 8-(bromo-metil)-3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina (571 mg, >99 % de rendimiento).

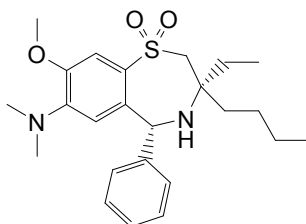
Etapla 2: Una solución del 1,1-dióxido de 8-(bromo-metil)-3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina (571 mg, 1,123 mmol) en tolueno (5,3 ml) a 25 °C, se trató con fosfito de trietilo (295 microlitros, 1,684 mmol), y después se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se concentró al vacío hasta obtener un aceite, y después se purificó mediante cromatografía en SiO₂ utilizando 4:1 de EtOAc:hexanos hasta el 100 % de EtOAc, para dar el {[3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-fosfonato de dietilo (285 mg, 44,9 % de rendimiento): ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,68 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 6,06 (s a, 1H), 3,95 - 4,18 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,43 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,15 - 3,26 (m, 2H), 3,04 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,09 - 2,30 (m, 1H), 1,79 - 1,94 (m, 1H), 1,04 - 1,63 (m, 16H), 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC-MS (ES⁺) *m/z* 566,4 [M+H].

Intermedio 38: Trifluoro-metan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-3-etil-8-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-7-ilo



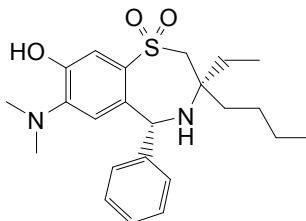
Una solución de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-8-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-ol (9,24 g, 22,90 mmol), y piridina disuelta en diclorometano (300 ml) se trató con anhídrido trifílico (4,64 ml, 27,5 mmol), se disolvió en diclorometano (80 ml) por goteo con agitación, y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se lavó dos veces con HCl diluido, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró hasta obtener una espuma color naranja: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 0,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 0,94 - 1,29 (m, 4 H), 1,47 (q, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 1,67 - 1,80 (m, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 1 H), 2,80 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,27 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 3,76 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 5,86 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 7,27 - 7,52 (m, 5 H), 7,79 (s, 1 H).

10 Intermedio 39: 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-N,N-dimetil-8-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-amina



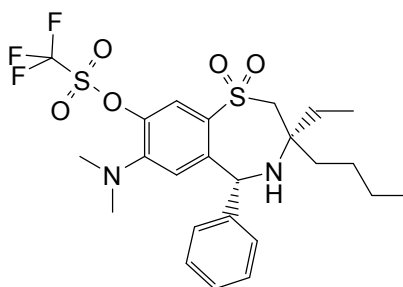
15 El trifluoro-metan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-3-etil-8-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-ilo (5,57 g, 10,40 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,286 g, 0,312 mmol), 2-bifenilil-diterbutil-fosfina (0,372 g, 1,248 mmol), y K₃PO₄ (2,318 g, 10,92 mmol), se combinaron en 1,2-dimetoxi-etano (DME) (10 ml), y se agitaron durante 10 minutos, mientras que se purgaba con N₂. Se añadió dimetil-amina 2M en tetrahydrofurano (40 ml, 80 mmol), y la mezcla se calentó durante 16 horas a 100 °C en un baño de aceite, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión del >90 % con formación significativa de fenol. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se dividió entre diclorometano y NaHCO₃ acuoso, y la fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 330 g de gel de sílice, eluyendo con el 20 al 40 % de EtOAc/hexanos, para dar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-N,N-dimetil-8-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-amina (3,12 g, 7,25 mmol, 69,7 % de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,68 - 0,87 (m, 6 H), 0,96 - 1,29 (m, 4 H), 1,33 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,83 (m, 1 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 2,46 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 2,53 (s, 6 H), 3,06 (d, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 3,51 (d, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 5,85 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 5 H); LC-MS (ES⁺) *m/z* 431,33 [M+H].

Intermedio 40: 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol



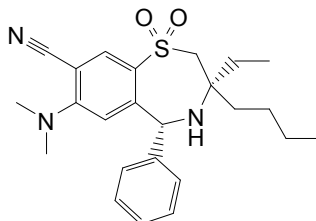
30 El 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-N,N-dimetil-8-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-amina (5,25 g, 12,19 mmol) disuelto en diclorometano (100 ml) se trató con cloruro de aluminio (6,50 g, 48,8 mmol) durante 2 horas a 23 °C, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión completa pero con la formación significativa de subproductos. La mezcla se apagó con H₂O helada, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El pH de la fase acuosa se ajustó a 13 con NaOH 6N, la mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad. Los extractos a un pH de 1 (1,47 g), y los extractos a un pH de 13 (1,01 g) se combinaron y se purificaron sobre 220 g de gel de sílice, eluyendo con el 15 al 45 % de EtOAc/hexanos, para dar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol (1,76 g, 4,22 mmol, 34,7 % de rendimiento) como un vidrio bronceado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,69 - 0,83 (m, 6 H), 0,96 - 1,28 (m, 4 H), 1,31 - 1,54 (m, 2 H), 1,65 - 1,77 (m, 1 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 2,38 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 3,04 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H), 3,33 (s, 6 H), 3,45 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H), 5,80 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 5 H), 9,81 (s, 1 H). LC-MS (ES⁻) *m/z* 415,18 [M-1]; LC-MS (ES⁺) *m/z* 417,20 [M+H].

Intermedio 41: Trifluoro-metan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo



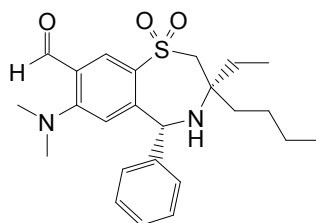
A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol (1,24 g, 2,98 mmol) en diclorometano (10 ml) a 22 °C, se le añadió piridina (0,602 ml, 7,44 mmol), seguida por anhídrido triflico (0,603 ml, 3,57 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con H₂O, y la capa orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 330 g de sílice, eluyendo con diclorometano, para dar el trifluorometan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo (1,42 g, 2,59 mmol, 87 % de rendimiento) como una espuma blanca: LC-MS (ES⁺) *m/z* 549,17 [M+H].

Intermedio 42: 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo



El trifluorometan-sulfonato de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ilo (1,42 g, 2,59 mmol) disuelto en N,N-dimetil-formamida (5 ml) se combinó con diciano-zinc (0,456 g, 3,88 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,012 g, 0,013 mmol), y DPPF (0,016 g, 0,028 mmol), y se purgó con N₂. La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó aproximadamente el 25 % de conversión. La mezcla de reacción se purgó durante 1 hora con N₂, se añadieron diciano-zinc (0,456 g, 3,88 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,036 g, 0,039 mmol), y DPPF (0,050 g, 0,091 mmol) adicionales, y la mezcla se purgó durante 30 minutos adicionales con N₂. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 40 horas, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la formación significativa de subproductos. La mezcla se dividió entre EtOAc/H₂O y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se aisló, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 120 g de gel de sílice eluido con el 20 al 100 % de EtOAc/hexanos, para dar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (contaminado con fenol) (340 mg, 0,799 mmol, 30,9 % de rendimiento: LC-MS (ES⁻) *m/z* 424,18 [M-1], LC-MS (ES⁺) *m/z* 426,35 [M+H]).

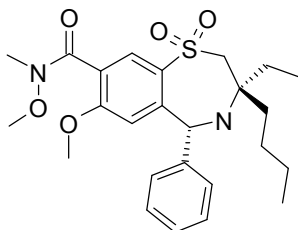
Intermedio 43: 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído



El 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (340 mg, 0,799 mmol) disuelto en tolueno (5 ml) se trató con DIBAL-H 1 M en tolueno (0,919 ml, 0,919 mmol) a 0 °C, y se agitó durante 1 hora. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó aproximadamente el 20 % de conversión. Se añadió DIBAL-H 1 M adicional (131 mg, 0,919 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó el >80 % de conversión. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se apagó con HCl 1 N. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 g de gel de sílice

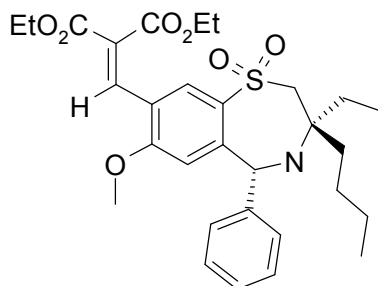
eluido con el 20 al 40 % de EtOAc/hexanos, para dar el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (40 mg, 0,093 mmol, 11,7 % de rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,74 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,93 - 1,27 (m, 4 H), 1,29 - 1,55 (m, 2 H), 1,64 - 1,82 (m, 1 H), 2,01 - 2,21 (m, 1 H), 2,64 - 2,73 (m, 1 H), 2,75 (s, 6 H), 3,06 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,56 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 5,85 - 5,93 (m, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 7,26 - 7,52 (m, 5 H), 8,21 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H).

Intermedio 44: 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-N-metil-N,7-bis-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxamida



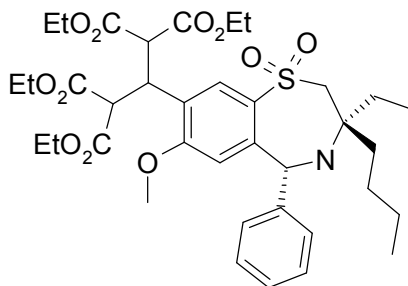
A una solución del 1,1-dióxido del ácido (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxílico (Intermedio 4, 174 mg, 0,403 mmol) en N,N-dimetil-formamida (5 ml), se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (59,0 mg, 0,605 mmol), DIEA (0,282 ml, 1,613 mmol), y HATU (307 mg, 0,806 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se dividió entre H_2O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por medio de cromatografía en SiO_2 (EtOAc:Hex = 1:3 a 3:1) proporcionó el compuesto del título (168 mg, 95 % puro, 83 %) como un aceite amarillo claro: ES-LCMS m/z 475 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 45: {[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metiliden}-propanodioato de dietilo



A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (Intermedio 9, 109 mg, 0,262 mmol) en tolueno (3 ml), se le añadieron malonato de dietilo (0,048 ml, 0,315 mmol), y piperidina (0,013 ml, 0,131 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por medio de cromatografía en SiO_2 (EtOAc/Hex = 10:90 a 80:20) proporcionó el compuesto del título (146 mg, 90 % puro, 90 %) como un aceite amarillo claro: ES-LCMS m/z 558 ($M+H$) $^+$.

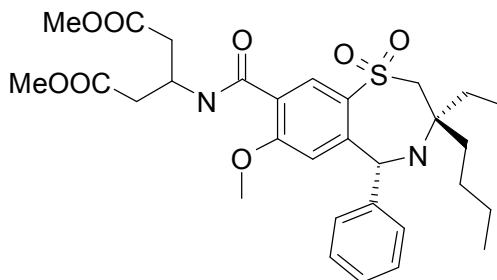
Intermedio 46:



A una solución del malonato de dietilo (0,096 ml, 0,628 mmol) en etanol (3 ml), se le añadió etóxido de sodio (0,254 ml, 0,681 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se trató con una solución de {[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metiliden}-propanodioato de dietilo (Intermedio 45, 146 mg, 0,262 mmol) en etanol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó con ácido acético a un pH de 3 a 4, y se concentró

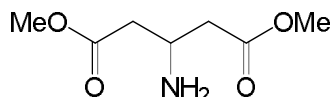
parcialmente bajo presión reducida para remover los solventes orgánicos. El residuo se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó, (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice ($\text{EtOAc}:\text{Hex}=1:5$ a $2:1$) proporcionó el compuesto del título (78, 120 mg, 84 % puro, 53 %) como un aceite incoloro: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,26 - 7,48 (m, 5H), 6,08 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,04 - 4,20 (m, 6H), 3,86 - 4,03 (m, 4H), 3,37 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 2,90 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 2,07 - 2,23 (m, 2H), 2,04 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 1,74 - 1,90 (m, 1H), 1,34 - 1,54 (m, 2H), 1,17 - 1,27 (m, 8H), 0,97 - 1,10 (m, 6H), 0,66 - 0,92 (m, 6H); ES-LCMS m/z 718 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 47: 3-([(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-carbonil)-amino)-pentanodioato de dimetilo



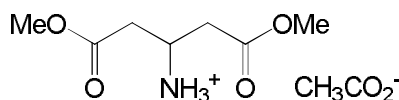
Al 1,1-dióxido del ácido (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxílico (Intermedio 4, 100 mg, 0,232 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadieron di-isopropil-etil-amina (0,202 ml, 1,159 mmol), y HATU (88 mg, 0,232 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, seguido por la adición de 3-amino-pentanodioato de dimetilo (81 mg, 0,463 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entonces entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice utilizando $\text{MeOH}:\text{DCM} = 0:100$ a $10:90$, proporcionó el compuesto del título (212 mg, 63 % puro, 98 %): ES-LCMS m/z 589 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 48: 3-amino-pentanodioato de dimetilo



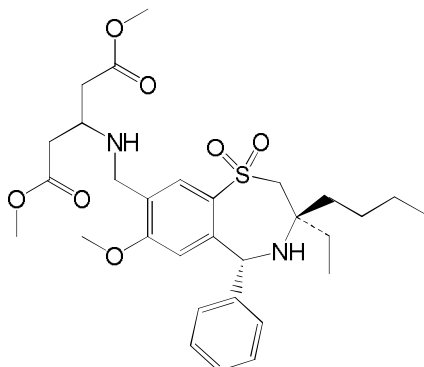
Se añadió (2Z)-3-amino-2-pentenodioato de dimetilo (613 g, 3,54 mol), en porciones al ácido trifluoro-acético (3,15 litros) con agitación, mientras que se mantenía la temperatura de reacción debajo de 30°C con enfriamiento externo. Después de que se disolvieron la mayoría de los sólidos, se añadió por goteo $\text{BH}_3\text{-THF}$ 1 M (1,53 litros, 1,53 mol), durante 1 hora, mientras que se mantenía la temperatura de reacción entre 18°C y 21°C . La mezcla de reacción se enfrió a 10°C , y se apagó por goteo mediante la adición de agua (500 ml) durante 5 minutos, mientras que se mantenía la temperatura de reacción entre 10°C y 15°C . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se filtró. El filtrado se concentró para remover la mayor parte del ácido trifluoro-acético, y el material resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (4 litros). La solución de CH_2Cl_2 se añadió lentamente a una solución agitada de K_3PO_4 (3 kg) en agua (3 litros) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó rápidamente durante 10 minutos. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 litros). Las capas de CH_2Cl_2 combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el 3-amino-pentanodioato de dimetilo (568 g) como un líquido dorado: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,56 (s, 6 H), 3,35 (m, 1 H), 2,42 (dd, $J = 16\text{Hz}$, $J = 5,3\text{ Hz}$, 2 H), 2,29 (dd, $J = 16\text{ Hz}$, $J = 8\text{ Hz}$, 2 H), 1,93 (s, 2 H).

Intermedio 49: 3-amino-pentanodioato de dimetilo (sal de ácido acético)



Una solución de 3-amino-pentanodioato de dimetilo (568 g, 3,24 mol) en terbutil-metil-éter (2,3 litros) se enfrió en un baño de hielo, y se añadió por goteo ácido acético helado (195 g, 3,24 mol), mientras que se mantenía la temperatura de reacción a aproximadamente 15°C . La mezcla resultante se sembró con una pequeña cantidad del producto cristalino deseado, y se agitó durante 90 minutos con enfriamiento a 5°C . El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, y se lavó con 1:1 de terbutil-metil-éter/heptano. La torta del filtro se secó al vacío, para proporcionar la sal de ácido acético del 3-amino-pentanodioato de dimetilo como un sólido blanquecino (640 g): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5,30 (s, 3 H), 3,56 (s, 6 H), 3,36 (m, 1 H), 2,44 (dd, $J = 16$, $J = 5$, 2 H), 2,31 (dd, $J = 16$, $J = 8$, 2 H), 1,86 (s, 3 H).

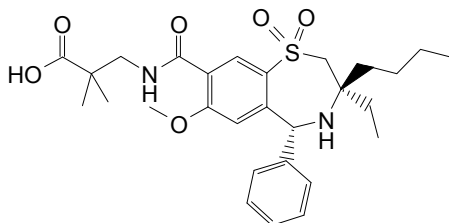
Intermedio 50: 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioato de dimetilo



Se añadió ácido acético helado (420 g, 6,99 mol) a una mezcla agitada de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (857 g, 2,06 mol) en i-PrOAc (8 litros), seguido por la adición de la sal de ácido acético de 3-amino-pentanodioato de dimetilo (645 g, 2,74 mol). Se añadió en porciones triacetoxi-borohidruro de sodio (656 g, 3,09 mol), durante 45 minutos, mientras que se mantenía la temperatura de reacción debajo de 22 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se lavó con agua (8 litros) y Na₂CO₃ al 10 % (8 litros). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró, para proporcionar el 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioato de dimetilo como un aceite (1,2 kg): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7,90 (s, 1 H), 7,42-7,34 (m, 4 H), 7,34-7,26 (m, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,91 (d, J = 9,87 Hz, 1 H), 3,67-3,53 (m, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,50 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,23 (m, 1 H), 3,01 (d, J = 15 Hz, 1 H), 2,58-2,39 (m, 4 H), 2,03 (m, 1 H), 2,16 (s a, 1 H), 1,76-1,66 (m, 1 H), 1,50-1,30 (m, 2 H), 1,27-0,96 (m, 4 H), 0,77 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 0,73 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

II. Preparación de los Compuestos de la Invención

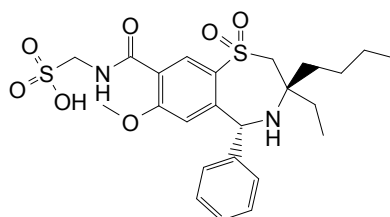
Ejemplo de referencia 1: Ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-carbonil)-amino)-2,2-dimetil-propanoico



Etapa 1: A una solución en dimetil-formamida (0,5 ml) de 1,1-dióxido del ácido (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxílico (0,025 g, 0,058 mmol), y 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo (preparado como se describe en la Publicación Internacional Número US-2,370,015) (0,009 g, 0,064 mmol) a 0 °C, se le añadió HATU (0,024 g, 0,064 mmol), seguido por DIEA (0,012 ml, 0,070 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos, y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se concentró hasta la mitad del volumen, y se añadió H₂O (3 ml). El precipitante se filtró y se secó; y después se utilizó sin mayor purificación en el siguiente paso.

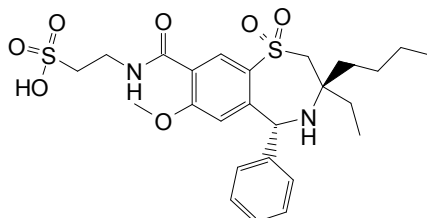
Etapa 2: El material se disolvió en tetrahidrofurano (0,500 ml), y se añadió H₂O (0,250 ml), junto con un exceso de LiOH (7 mg, 0,174 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando DCM/MeOH, para dar el compuesto del título (0,020 g, 63 %): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,71 (s, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 7,27-7,52 (m, 5 H) 6,21 (s a, 1 H) 6,08 (s a, 1 H) 3,31-3,70 (m, 7 H) 3,11 (s a, 1 H) 2,18 (s a, 1 H) 1,83 (s a, 1 H) 0,99-1,65 (m, 12 H) 0,71-0,96 (m, 6 H); LC-MS m/z 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: Ácido (((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-carbonil)-amino)-metan-sulfónico



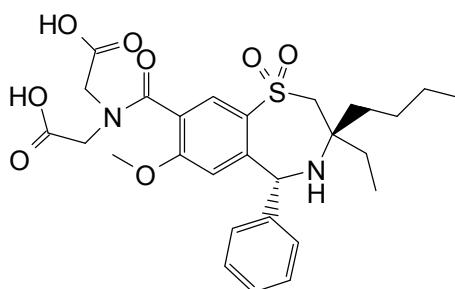
Se preparó de una forma análoga al Ejemplo 1, paso 1, por medio de acoplamiento de amida de HATU, utilizando el ácido amino-metan-sulfónico (0,013 g, 0,116 mmol), y 1,1-dióxido del ácido (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol), para dar el compuesto del título (45 mg, 73 %): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,47 (s, 1 H) 8,28 (t parcialmente resuelto, $J = 5,72$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J = 3,62$ Hz, 5 H) 6,29 (s a, 1 H) 6,02 (s a, 1 H) 3,43-4,72 (m, 6 H + H_2O) 3,22 (s a, 1 H) 2,14 (s a, 1 H) 1,80 (s a, 1 H) 1,45 (s a, 2 H) 0,93-1,32 (m, 5 H) 0,63-0,93 (m, 6 H); ES-LCMS m/z 525 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 3: Ácido 2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-carbonil]-amino)-etan-sulfónico, trifluoro-acetato



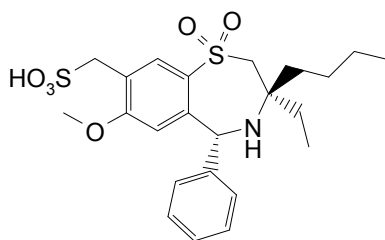
Se preparó de una forma análoga al Ejemplo 1, paso 1, por medio de acoplamiento de amida de HATU, utilizando taurina (0,014 g, 0,116 mmol), y 1,1-dióxido del ácido (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxílico (0,050 g, 0,116 mmol). La purificación por medio de RP-HPLC (Columna Sunfire C18 30x150 H_2O) utilizando $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, del 10 al 100 %, con ácido trifluoro-acético al 0,1 % como la fase móvil durante 8 minutos, proporcionó el compuesto del título (0,015 g, 19 %): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 8,74 (s, 1 H) 7,48-7,72 (m, 5 H) 6,68 (s, 1 H) 6,47 (s, 1 H) 4,02 (d, $J = 15,83$ Hz, 1 H) 3,75-3,83 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,55 (d, $J = 15,83$ Hz, 1 H) 2,91-3,02 (m, 2 H) 2,77 (s a, 1 H) 2,13 (s a, 2 H) 1,66 (s, 1 H) 1,43 (d, $J = 6,55$ Hz, 3 H) 1,02 (t parcialmente resuelto, $J = 7,48$ Hz, 4 H) 0,91 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 539 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo de referencia 4: Ácido 2,2'-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-carbonil]-imino)-diacético, clorhidrato



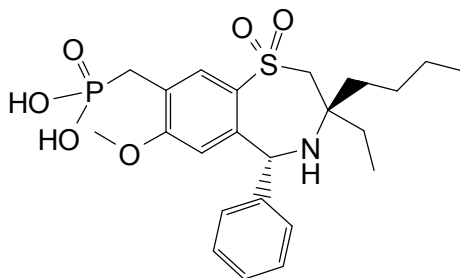
Se preparó de una forma análoga al Ejemplo 1, por medio de acoplamiento de amida de HATU, utilizando iminoacetato de dietilo (0,022 g, 0,116 mmol), y 1,1-dióxido del ácido (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxílico (0,050 g, 0,116 mmol), seguido por LiOH (10 mg, 0,24 mmol) bajo condiciones de hidrólisis, para dar el compuesto del título (0,045 g, 63 %): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,76 (s a, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 7,22-7,60 (m, 5 H) 6,15 (s, 1 H) 5,97 (s a, 1 H) 4,15 (s a, 2 H) 3,86 (s a, 2 H) 3,01-3,53 (m, 4 H + H_2O) 2,08 (s a, 1 H) 1,66-1,91 (m, 1 H) 0,95-1,63 (m, 7 H) 0,64-0,92 (m, 6 H); ES-LCMS m/z 547 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo de referencia 5: Ácido [(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metan-sulfónico, sal de trifluoro-acetato



A una solución de (3R,5R)-8-(bromo-metil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-1,1-dióxido (0,100 g, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se le añadió una solución de sulfito de sodio (131 mg, 1,04 mmol) en H₂O (1 ml). La mezcla se agitó bajo reflujo durante la noche, y después se concentró al vacío, y la mezcla de reacción cruda se lavó con HCl 1 N. El sobrenadante se decantó, dejando un sólido gomoso blanco, el cual se trituró con dicloro-metano y hexanos, para dar un sólido que se recolectó por medio de filtración. La purificación se llevó a cabo utilizando la HPLC de preparación Agilent (empaques C18 con MeCN, H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,1 % como la fase móvil), para dar el compuesto del título (83 mg, 66 %) como una sal de trifluoro-acetato: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,17 (s a, 1 H) 7,59 (s a, 5 H) 6,33 (s a, 2 H) 3,14-4,46 (m, 6 H + H₂O) 2,02 (s a, 2 H) 1,60 (s a, 1 H) 1,33 (s a, 3 H) 0,62-1,13 (m, 7 H); ES-LCMS *m/z* 482 (*M*+*H*)⁺.

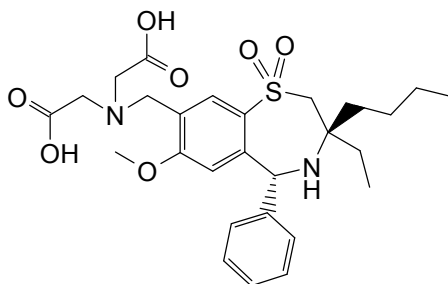
Ejemplo de referencia 6: Ácido {[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-fosfónico, sal de clorhidrato



Etapa 1: Se preparó de una forma análoga al Ejemplo 5, por medio de alquilación, utilizando fosfito de trietilo (0,352 ml, 2,01 mmol), y 1,1-dióxido de (3R,5R)-8-(bromo-metil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (0,920 gramos, 1,92 mmol) en tolueno (10 ml).

Etapa 2: El éster de fosfonato a partir del paso anterior, se disolvió en 2 ml HCl 6 N y 1 ml EtOH; después se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió, y después se concentró. El residuo se disolvió en EtOH, y después se concentró, para dar el compuesto del título (0,86 g, 85 %) como una sal de clorhidrato: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8,04 (d, *J* = 2,34 Hz, 1 H) 7,57 (s, 5 H) 6,46 (s, 1 H) 6,36 (s, 1 H) 3,79 (d, *J* = 15,51 Hz, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,45 (d, *J* = 15,51 Hz, 1 H) 3,16-3,25 (m, 1 H) 2,99-3,12 (m, 2 H) 2,68 (s a, 1 H) 1,97 (dd, *J* = 14,15, 7,12 Hz, 2 H) 1,64 (dd, *J* = 14,15, 7,32 Hz, 1 H) 1,23-1,46 (m, 3 H) 0,98 (t, *J* = 7,41 Hz, 4 H) 0,89 (t, *J* = 6,88 Hz, 3 H); ES-LCMS *m/z* 482 (*M*+*H*)⁺.

Ejemplo de referencia 7: Ácido 2,2'-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-imino)-diacético, sal de clorhidrato

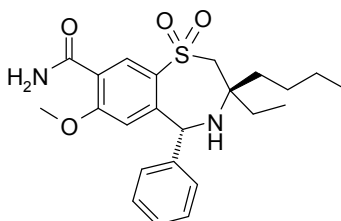


Etapa 1: A una solución en MeCN de (3R,5R)-8-(bromo-metil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-1,1-dióxido (77 mg, 0,16 mmol), se le añadió ácido dietil-imino-diacético (33 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 horas, y después se enfrió y se concentró hasta obtener un aceite espeso. La cromatografía sobre sílice utilizando hexanos/EtOAc proporcionó un aceite transparente.

Etapa 2: Se añadieron H₂O y tetrahidrofurano al producto a partir del paso 1, junto con LiOH (15 mg, 0,36 mmol), y la

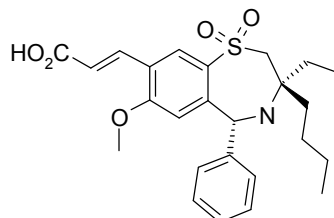
mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente para hidrolizar el ácido diacético. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del volumen, y se añadió HCl 1 N para acidificar el contenido de la reacción, y entonces los orgánicos se extrajeron 2 veces con dicloro-metano. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se trituró (DCM/EtOAc), se filtró, y se secó. El material se volvió a disolver en dicloro-metano/EtOAc/MeOH, y después se concentró hasta obtener un sólido, y se mantuvo bajo N_2 durante la noche para secarse. Se obtuvo el compuesto del título como una sal de clorhidrato, como un sólido blanco. (45 mg, 47 % en 2 pasos): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,36 (s a, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 7,16-7,55 (m, 5 H) 6,09 (s, 1 H) 5,95 (s a, 1 H) 3,81 (s a, 2 H) 3,16-3,59 (m, 26 H) 3,07 (d, $J = 14,83$ Hz, 1 H) 2,51 (s a, 14 H) 2,08 (s a, 1 H) 1,75 (s a, 1 H) 0,98-1,56 (m, 8 H) 0,62-0,90 (m, 6 H); ES-LCMS m/z 533 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo de referencia 8: 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxamida



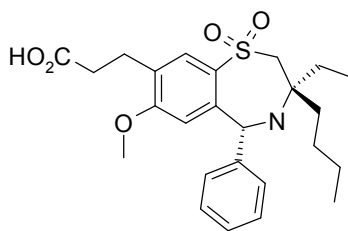
Una mezcla de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbonitrilo (38 mg, 0,092 mmol), y K_2CO_3 (25 mg, 0,184 mmol) en sulfóxido de dimetilo (1 ml) se enfrió a 0 °C, y se añadió por goteo H_2O_2 al 30 % en peso/peso (0,016 ml, 0,153 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, y después se agitó durante 2 h. Se añadió H_2O , y entonces el precipitante resultante se filtró y se secó, para dar el compuesto del título (40 mg, 95 %): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,81 (s, 1 H) 6,51-6,76 (m, 5 H) 5,58 (s, 1 H) 5,31 (s, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 2,74 (d, $J = 14,92$ Hz, 1 H) 2,36 (d, $J = 14,92$ Hz, 1 H) 1,87 (s, 2 H) 1,41-1,55 (m, 1 H) 0,96-1,13 (m, 1 H) 0,75-0,91 (m, 1 H) 0,61-0,75 (m, 1 H) 0,25-0,59 (m, 4 H) 0,13 (t, $J = 7,37$ Hz, 3 H) 0,03 (t, $J = 6,82$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 431 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo de referencia 9: Ácido (2E)-3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-2-propenoico, sal de amonio



A una solución de (2E)-3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-2-propenoato de etilo (300 mg, 0,618 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahydrofurano/MeOH/ H_2O (15 ml), se le añadió hidróxido de litio (74,0 mg, 3,09 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para remover los solventes orgánicos. La capa acuosa resultante se acidificó a un pH de 1 con ácido clorhídrico 1 N, y entonces la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con H_2O , salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando HPLC (eluyendo con $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ con $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ al 0,5 %) proporcionó el compuesto del título (201 mg, 65 %, como una sal de amonio) como un sólido blanco: ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,27 - 7,48 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,07 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,52 - 2,76 (m, 4H), 2,11 - 2,28 (m, 1H), 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,04 - 1,33 (m, 4H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,78 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 458 ($M+H$) $^+$.

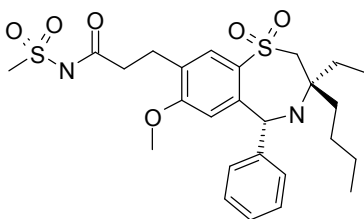
Ejemplo de referencia 10: Ácido 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoico



Etapa 1: Una mezcla de (2E)-3-[(3R,5R)-3-butyl-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-2-propenoato de etilo (0,27 g, 0,556 mmol), y Pd/C al 10 % (0,012 g) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente, se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atmósfera durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar el 3-[(3R,5R)-3-butyl-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoato de etilo (182 mg, 57 %) como un aceite transparente: ES-LCMS m/z 488 ($M+H$)⁺.

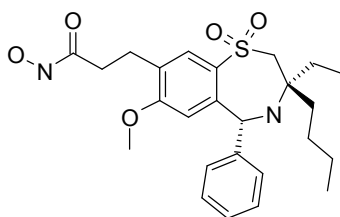
Etapa 2: A una solución del 3-[(3R,5R)-3-butyl-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoato de etilo (172 mg, 0,353 mmol) en una mezcla de 1:1:2 de tetrahidrofurano/MeOH/H₂O (12 ml), se le añadió hidróxido de litio (84 mg, 3,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró parcialmente bajo presión reducida para remover los solventes orgánicos. La capa acuosa resultante se acidificó entonces a un pH de 1 a 2 con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para dar el compuesto del título (149 mg, 87 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 5H), 5,97 - 6,32 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,78 - 2,95 (m, 2H), 2,48 - 2,66 (m, 2H), 2,09 - 2,39 (m, 1H), 1,77 - 1,97 (m, 1H), 1,13 - 1,38 (m, 5H), 0,98 - 1,14 (m, 1H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 458 ($M-H$)⁻.

Ejemplo de referencia 11: 3-[(3R,5R)-3-butyl-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-N-(metil-sulfonil)-propanamida



A una solución del ácido 3-[(3R,5R)-3-butyl-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoico (50 mg, 0,109 mmol) en una mezcla de 2:1 de DCM/THF (6 ml), se le añadieron EDC (25,03 mg, 0,131 mmol), DMAP (15,95 mg, 0,131 mmol), y metan-sulfonamida (12,42 mg, 0,131 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se dividió entre H₂O y dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (25 mg, 34 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,44 - 7,65 (m, 5H), 6,61 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,84 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,05 - 3,20 (m, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,46 - 2,67 (m, 2H), 2,25 - 2,39 (m, 1H), 2,06 - 2,20 (m, 1H), 1,69 - 1,96 (m, 2H), 1,26 - 1,48 (m, 3H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 537 ($M+H$)⁺.

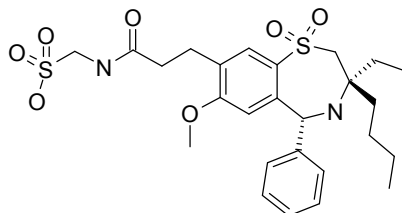
Ejemplo de referencia 12: 3-[(3R,5R)-3-butyl-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-N-hidroxi-propanamida



A una solución del ácido 3-[(3R,5R)-3-butyl-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoico (50,1 mg, 0,109 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadieron EDC (41,8 mg, 0,218 mmol), DMAP (39,9 mg, 0,327 mmol), y clorhidrato de hidroxilamina (37,9 mg, 0,545 mmol). La mezcla de reacción se agitó

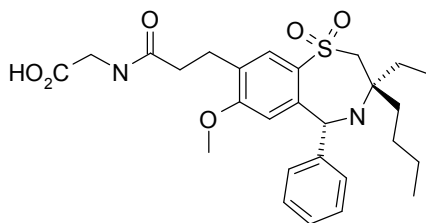
a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre H₂O y dicloro-metano, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (24 mg, 35 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 7,74 - 7,85 (m, 1H), 7,40 - 7,68 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,84 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,51 - 3,63 (m, 3H), 3,46 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,84 - 3,05 (m, 1H), 2,45 - 2,79 (m, 2H), 2,23 - 2,42 (m, 1H), 1,69 - 2,23 (m, 4H), 1,28 - 1,52 (m, 3H), 0,92 - 1,13 (m, 4H), 0,76 - 0,92 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 475 (*M+H*)⁺.

Ejemplo de referencia 13: Ácido ({3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-amino)-metan-sulfónico



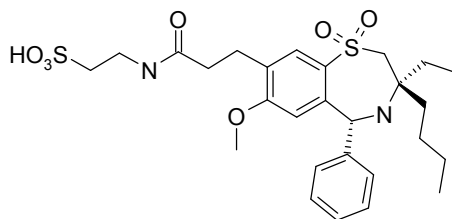
A una solución del ácido 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoico (50 mg, 0,109 mmol) en una mezcla de 2:1 de DCM/THF (6 ml), se le añadieron EDC (62,6 mg, 0,326 mmol), DMAP (39,9 mg, 0,326 mmol), y EDC (62,6 mg, 0,326 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se dividió entre H₂O y dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (11,4 mg, 18 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,35 - 7,77 (m, 5H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,21 - 3,50 (m, 2H), 2,92 (s a, 1H), 2,58 - 2,80 (m, 2H), 2,12 - 2,52 (m, 2H), 1,69 - 1,97 (m, 2H), 1,31 (m, 3H), 0,63 - 0,99 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 553 (*M+H*)⁺.

Ejemplo de referencia 14: N-{3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-glicina

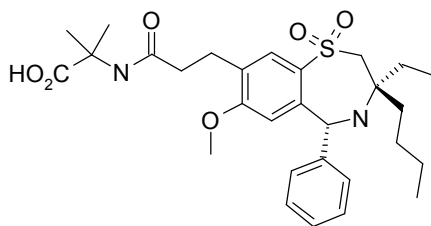


Etapas:
 Etapa 1: A una solución del ácido 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoico (50 mg, 0,109 mmol) en dicloro-metano (4 ml), se le añadieron di-isopropil-etil-amina (0,095 ml, 0,544 mmol), HATU (124 mg, 0,326 mmol), y clorhidrato de metil-éster de glicina (19,39 mg, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se dividió entre H₂O y dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice (MeOH:DCM = 0:100 a 10:90) proporcionó el N-{3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-glicinato de metilo (45 mg, 76 %) como un aceite transparente: ES-LCMS *m/z* 531 (*M+H*)⁺.

Etapas:
 Etapa 2: A una solución del N-{3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-glicinato de metilo (43 mg, 0,081 mmol) en una mezcla de 2:1:1 de THF/MeOH/H₂O (8 ml), se le añadió hidróxido de litio (1,941 mg, 0,081 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró parcialmente para remover los solventes orgánicos. La capa acuosa resultante se diluyó con H₂O y se acidificó a un pH de 1 con ácido clorhídrico 1 N. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice (MeOH:DCM = 0:100 a 10:90) proporcionó el producto del título (21 mg, 47 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,31 - 7,62 (m, 5H), 6,02 - 6,37 (m, 3H), 3,89 (s a, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,34 - 3,44 (m, 1H), 3,14 - 3,33 (m, 1H), 3,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,70 - 2,90 (m, 1H), 2,27 - 2,66 (m, 3H), 1,76 - 1,96 (m, 1H), 0,49 - 0,93 (m, 13H); ES-LCMS *m/z* 515 (*M-H*)⁻.

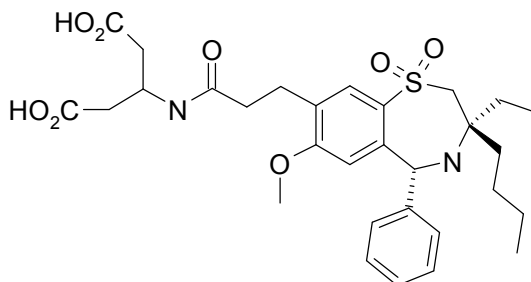
Ejemplo de referencia 15: Ácido 2-({3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-amino)-etan-sulfónico, sal de trifluoro-acetato

A una solución del ácido 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoico (50 mg, 0,109 mmol) en una mezcla de 2:1 de DCM/THF (6 ml), se le añadieron EDC (25,03 mg, 0,131 mmol), DMAP (15,95 mg, 0,131 mmol), y taurina (16,34 mg, 0,131 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se dividió entre H₂O y dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (4,6 mg, 7 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,40 - 8,17 (m, 6H), 6,59 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,79 - 6,18 (m, 1H), 3,05 - 4,00 (m, 7H), 1,68 - 2,97 (m, 12H), 1,34-1,38 (m, 3H), 0,62 - 1,12 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 567 (*M+H*)⁺.

Ejemplo de referencia 16: N-{3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-2-metil-alanina

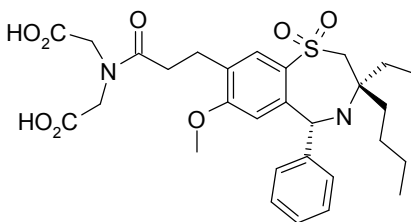
Etapa 1: A una solución del ácido 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoico (50 mg, 0,109 mmol) en dicloro-metano (4 ml), se le añadieron di-isopropil-etil-amina (0,057 ml, 0,326 mmol), HATU (62,0 mg, 0,163 mmol), y clorhidrato de alfa-amino-isobutirato de metilo (20,05 mg, 0,131 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se dividió entre H₂O y dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (MeOH:DCM = 0:100 a 10:90) proporcionó el N-{3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-2-metil-alaninato de metilo (56,8 mg, 89 %) como un aceite transparente: ES-LCMS *m/z* 559 (*M+H*)⁺.

Etapa 2: A una solución del N-{3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-2-metil-alaninato de metilo (54 mg, 0,097 mmol) en una mezcla de 2:1:1 de tetrahydrofurano/MeOH/H₂O (8 ml), se le añadió hidróxido de litio (23,15 mg, 0,966 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró bajo presión reducida para remover los solventes orgánicos. La capa acuosa resultante se diluyó con H₂O y se acidificó a un pH de 1 con ácido clorhídrico 1 N. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (MeOH:DCM= 0:100 a 10:90) proporcionó el compuesto del título (40 mg, 72 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,29 - 7,55 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,38 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 2,84 - 2,99 (m, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,37 - 2,55 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 1,83 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,00 - 1,34 (m, 9H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,80 (t, J = 7,1 Hz, 4H); ES-LCMS *m/z* 545 (*M+H*)⁺.

Ejemplo de referencia 17: Ácido 3-({3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-amino)-pentanodioico, sal de trifluoro-acetato

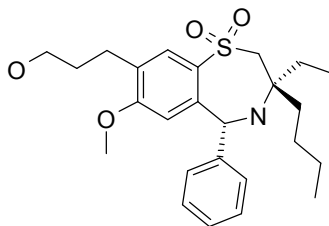
Etapa 1: A una solución del ácido 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoico (100 mg, 0,218 mmol) en dicloro-metano (6 ml), se le añadieron di-isopropil-etil-amina (0,190 ml, 1,088 mmol), y HATU (165 mg, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después se trató con 3-amino-pentanodioato de dietilo (66,3 mg, 0,326 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:3 a 3:1) proporcionó el 3-({3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-amino)-pentanodioato de dietilo (137 mg, 96 %) como un aceite incoloro: ES-LCMS m/z 645 ($M+H$)⁺.

Etapa 2: A una solución del 3-({3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-amino)-pentanodioato de dietilo (137 mg, 0,212 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahidrofurano/MeOH/H₂O (6 ml), se le añadió hidróxido de litio (25,4 mg, 1,062 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó con ácido acético a un pH de 3 a 4, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el producto del título (92 mg, 60 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,48 - 7,62 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,33 - 4,48 (m, 1H), 3,81 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,46 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 2,78 - 3,03 (m, 2H), 2,60 - 2,75 (m, 1H), 2,48 - 2,58 (m, 4H), 2,37 - 2,46 (m, 2H), 1,86 - 2,13 (m, 2H), 1,49 - 1,67 (m, 1H), 1,33-1,39 (m, 3H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 589 ($M+H$)⁺.

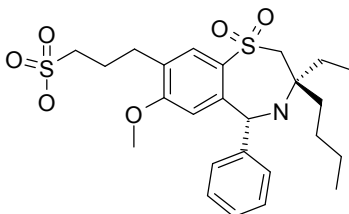
Ejemplo de referencia 18: Ácido 2,2'-({3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-imino)-diacético

Etapa 1: A una solución del ácido 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoico (50 mg, 0,109 mmol) en una mezcla de 2:1 de DCM/THF (6 ml), se le añadieron DMAP (39,9 mg, 0,326 mmol), EDC (62,6 mg, 0,326 mmol), y 2,2'-imino-diacetato de dietilo (41,2 mg, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se dividió entre H₂O y dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc:hexanos = 10:90 a 50:50) proporcionó el 2,2'-({3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-imino)-diacetato de dietilo (44,8 mg, 65 %) como un aceite transparente: ES-LCMS m/z 631 ($M+H$)⁺.

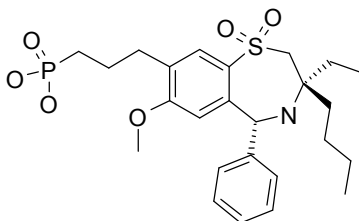
Etapa 2: A una solución del 2,2'-({3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoil}-imino)-diacetato de dietilo (44,8 mg, 0,071 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahidrofurano/MeOH/H₂O (9 ml), se le añadió hidróxido de litio (85 mg, 3,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a un pH de 1, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el producto del título (23 mg, 53 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,61 - 7,75 (m, 2H), 7,37 - 7,59 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,96 - 4,25 (m, 2H), 3,72 - 3,88 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 3,23 - 3,70 (m, 11H), 2,97 - 3,13 (m, 1H), 2,50 - 2,95 (m, 2H), 2,31 - 2,48 (m, J = 14,1 Hz, 1H), 1,69 - 2,09 (m, 3H), 0,55 - 1,45 (m, 8H); ES-LCMS m/z 575 ($M+H$)⁺.

Ejemplo de referencia 19: 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-1-propanol

A una solución helada del ácido 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propanoico (100 mg, 0,218 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (0,653 ml, 0,653 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se apagó mediante la adición por goteo de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se absorbió con metanol, y se evaporó bajo presión reducida nuevamente. El residuo se purificó utilizando gel de sílice (MeOH:DCM = 0:100 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título (96 mg, 94 %) como un aceite incoloro: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,26 - 7,48 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,58 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,40 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,56 - 2,75 (m, 2H), 2,02 - 2,25 (m, 1H), 1,69 - 1,92 (m, 3H), 0,99 - 1,52 (m, 14H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 446 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo de referencia 20: Ácido 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-1-propan-sulfónico

A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5R)-8-(3-bromo-propil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (70 mg, 0,138 mmol) en una mezcla de 1:1 de EtOH/ H_2O (10 ml), se le añadió sulfito de sodio (868 mg, 6,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró parcialmente bajo presión reducida para remover los solventes orgánicos. La capa acuosa se acidificó entonces a un pH de 1 con ácido clorhídrico 1 N. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice (MeOH:DCM = 0:100 a 20:80) proporcionó el compuesto del título (27,2 mg, 38 %) como un sólido blanco: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm (s, a, 1H), 7,16 - 7,60 (m, 5H), 6,06 (s, a, 2H), 2,33 - 3,63 (m, 14H), 0,47 - 2,26 (m, 12H); ES-LCMS m/z 510 ($M+H$) $^+$.

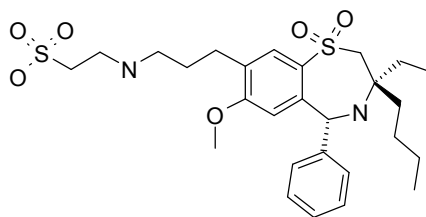
Ejemplo de referencia 21: Ácido {3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propil}-fosfónico, sal de trifluoro-acetato

Etapa 1: A una solución de fosfito de dietilo (119 mg, 0,859 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió hidruro de sodio (27,5 mg, 0,687 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, seguido por la adición por goteo de metan-sulfonato de 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propilo (90 mg, 0,172 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre ácido clorhídrico 1 N y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc:hexanos = 10:90 a 100:0) proporcionó {3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propil}-fosfonato de dietilo (55 mg, 53 %).

como un sólido blanco: ES-LCMS m/z 566 ($M+H$)⁺.

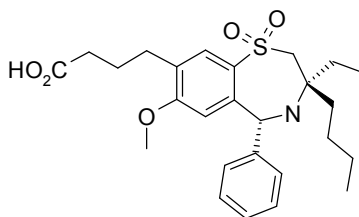
Etapa 2: A una solución del {3-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propil}-fosfonato de dietilo (50 mg, 0,088 mmol) en dicloro-metano (5 ml), se le añadió bromo-trimetil-silano (0,115 ml, 0,884 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (25 mg, 43 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-*d*₄) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,39 - 7,60 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,79 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,37 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,51 - 2,66 (m, 1H), 1,75 - 2,10 (m, 4H), 1,48 - 1,72 (m, 3H), 1,20 - 1,45 (m, 3H), 0,99 - 1,13 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 510 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 22: Ácido 2-({3-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propil}-amino)-etan-sulfónico, sal de trifluoro-acetato

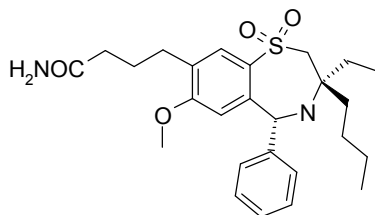


A una solución de metan-sulfonato de 3-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-propilo (90 mg, 0,172 mmol) en N,N-dimetil-formamida (5 ml), se le añadieron carbonato de potasio (238 mg, 1,719 mmol), y taurina (108 mg, 0,859 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a un pH de 1, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (22 mg, 15 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-*d*₄) δ ppm 7,42 - 7,65 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,77 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,95 - 3,12 (m, 4H), 2,51 - 2,88 (m, 3H), 1,84 - 2,11 (m, 4H), 1,54 - 1,69 (m, 7,4 Hz, 1H), 1,23 - 1,45 (m, 3H), 1,00 - 1,10 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 553 ($M+H$)⁺.

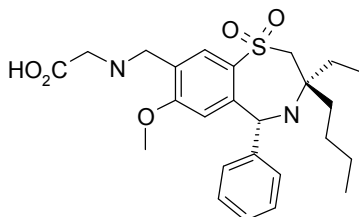
Ejemplo de referencia 23: Ácido 4-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-butanoico, sal de trifluoro-acetato



Una mezcla del 4-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-butano-nitrilo (40 mg, 0,088 mmol), y ácido clorhídrico al 37 % (4 ml) se agitó a 100 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. se añadió metanol para transferir el residuo a un matraz, y la solución se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó una cantidad de traza del ácido deseado. La mayor parte fue el metil-éster del ácido, el cual se hidrolizó en la presencia de un exceso de hidróxido de litio. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título (10 mg, 18 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,41 - 7,65 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,65 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,97 (m, 1H), 2,40 - 2,66 (m, 2H), 2,26 - 2,38 (m, 1H), 1,62 - 2,25 (m, 5H), 1,26 - 1,47 (m, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 0,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 474 ($M+H$)⁺.

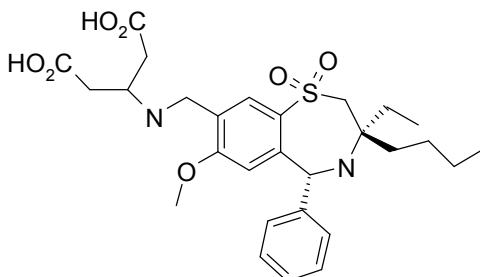
Ejemplo de referencia 24: 4-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-butanamida, sal de trifluoro-acetato

A una solución del 4-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-butano-nitrilo (40 mg, 0,088 mmol) en sulfóxido de dimetilo (4 ml), se le añadió carbonato de potasio (48,6 mg, 0,352 mmol). El matraz de la reacción se sumergió en un baño de H₂O helada, y se añadió por goteo peróxido de hidrógeno (0,449 ml, 4,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 h. Se añadió H₂O, y los sólidos se recolectaron mediante filtración. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (32 mg, 58 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,25 - 7,51 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,40 - 3,55 (m, 4H), 3,06 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,48 - 2,69 (m, 2H), 2,07 - 2,29 (m, 3H), 1,67 - 1,91 (m, 3H), 1,49 - 1,64 (m, 1H), 1,35 - 1,48 (m, 1H), 0,99 - 1,34 (m, 5H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 475 (*M*+H)⁺.

Ejemplo 25: N-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil-glicina

Etapa 1: A una solución del 1,1-dióxido de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (8,35 g, 20,09 mmol) en dicloro-etano (300 ml), se le añadieron glicinato de 1,1-dimetil-etilo (3,95 g, 30,1 mmol), y ácido acético (5,75 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se trató con NaHB(OAc)₃ (10,65 g, 50,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se trató con una solución acuosa de carbonato de sodio, y se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc/hexanos = 20:80 a 60:40) proporcionó N-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil-glicinato de 1,1-dimetil-etilo (8,0 g, 71 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,43 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,10 - 2,24 (m, 1H), 1,78 - 1,92 (m, 2H), 1,39 - 1,57 (m, 12H), 1,03 - 1,38 (m, 5H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 531 (*M*+H)⁺.

Etapa 2: A una mezcla del N-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil-glicinato de 1,1-dimetil-etilo (6,7 g, 12,62 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadió cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (95 ml, 379 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se concentró. El residuo se absorbió en H₂O (200 ml), y la solución se ajustó a un pH de 4 a 5 con ácido acético. El precipitado blanco se recolectó por medio de filtración. Se añadió acetonitrilo, y la mezcla se calentó a reflujo para disolver todos los sólidos, se enfrió a temperatura ambiente, y se almacenó durante 2 días sin cristales. La solución después se evaporó bajo presión reducida hasta que los sólidos se precipitaron fuera de la solución. La mezcla después se calentó para disolver todos los sólidos, y después se dejó reposar durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron mediante múltiples filtraciones, se combinaron, y se secaron bajo un alto vacío a 50 °C durante 3 horas, para dar el compuesto del título (5,0 g, 82 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,25 - 7,50 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,50 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,08 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,12 - 2,31 (m, 1H), 1,67 - 1,86 (m, 1H), 1,49 - 1,64 (m, 1H), 1,34 - 1,48 (m, 1H), 1,01 - 1,34 (m, 4H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 475 (*M*+H)⁺.

Ejemplo 26: Ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-amino)-pentanodioico

Procedimiento 1, Etapa 1: A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (683 mg, 1,644 mmol) en 1,2-dicloro-etano (20 ml), se le añadieron 3-amino-pentanodioato de dietilo (501 mg, 2,465 mmol), y ácido acético (0,188 ml, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se trató con $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (697 mg, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche, y se apagó con una solución acuosa de carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con dicloro-metano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , salmuera saturada, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, para dar el 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-amino)-pentanodioato de dietilo (880 mg, 88 %) como un aceite amarillo claro: MS-LCMS m/z 603 ($M+H$)⁺.

Procedimiento 1, Etapa 2: A una solución del 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-amino)-pentanodioato de dietilo (880 mg, 1,460 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahidrofurano/MeOH/ H_2O (30 ml), se le añadió hidróxido de litio (175 mg, 7,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró bajo presión reducida. Se añadieron H_2O y MeCN para disolver el residuo. La solución se acidificó con ácido acético a un pH de 4 a 5, se concentró parcialmente para remover el MeCN bajo presión reducida, y se dejó reposar durante 30 minutos. El precipitado blanco se recolectó mediante filtración, y se secó bajo presión reducida a 50 °C durante la noche, para dar el compuesto del título (803 mg, 100 %) como un sólido blanco: ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,27 - 7,49 (m, 5H), 6,29 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,60 - 3,68 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,52 - 2,73 (m, 4H), 2,12 - 2,27 (m, 1H), 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,48 - 1,63 (m, 1H), 1,05 - 1,48 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,78 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 547 ($M+H$)⁺.

Procedimiento 2: Una solución de 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-amino)-pentanodioato de dimetilo (aproximadamente 600 g) en tetrahidrofurano (2,5 litros) y metanol (1,25 litros), se enfrió en un baño de hielo, y se añadió por goteo una solución de NaOH (206 g, 5,15 mol) en agua (2,5 litros), durante 20 minutos (temperatura de reacción de 10 °C a 22 °C). Después de agitar durante 20 minutos, la solución se concentró (para remover el THF/MeOH), y se acidificó a un pH de aproximadamente 4 con HCl concentrado. El producto precipitado se añejó con agitación, se recolectó mediante filtración, y se secó al aire durante la noche. Un segundo lote de 600 g del 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-amino)-pentanodioato de dimetilo se saponificó de una forma similar. Los productos crudos combinados (teórico aproximadamente 2 mol) se suspendieron en CH_3CN (8 litros) y agua (4 litros), y la mezcla agitada se calentó a 65 °C. Se formó una solución, la cual se enfrió a 10 °C durante 2 horas mientras que se sembraba unas cuantas veces con una muestra auténtica del producto cristalino deseado. La suspensión resultante se agitó a 10 °C durante 2 horas, y el sólido se recolectó mediante filtración. La torta del filtro se lavó con agua y se secó al aire durante la noche. Un secado adicional hasta obtener un peso constante en un horno al vacío a 55 °C proporcionó el ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-amino)-pentanodioico cristalino como un sólido blanco (790 g).

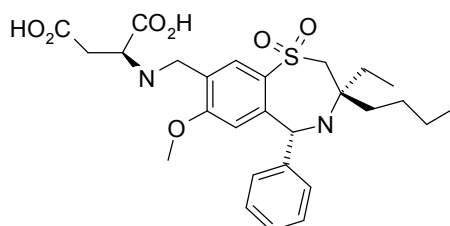
Procedimiento 3: El 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (1802 g, 4,336 mol), y 3-amino-pentanodioato de dimetilo (1334 g, 5,671 mol) se formaron en una pasta en $i\text{PrOAc}$ (13,83 kg). Se aplicó una atmósfera de nitrógeno al reactor. A la suspensión a 20 °C se le añadió ácido acético helado (847 ml, 14,810 mol), y la mezcla se agitó hasta que se observó que estaba completa la disolución. En seguida se añadió triacetoxi-borohidruro de sodio sólido (1424 g, 6,719 mol) a la reacción durante un período de 7 minutos. La reacción se mantuvo a 20 °C durante un total de 3 horas, en cuyo tiempo, el análisis de LC de una muestra indicó el consumo completo del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído. En seguida, se añadieron agua (20,36 kg) y salmuera (4,8 kg) al reactor. El contenido del reactor se agitó durante 10 minutos, y después se asentó durante 10 minutos. La capa acuosa del fondo se removió entonces y se envió al desecho. Se añadió al reactor una solución acuosa al 10 % (peso/peso) de bicarbonato de sodio (22,5 litros) previamente preparada. El contenido se agitó durante 10 minutos, y después se asentó durante 10 minutos. La capa acuosa del fondo se removió entonces y se envió al desecho. Al reactor se le añadió un segundo lavado del bicarbonato de sodio acuoso al 10 % (peso/peso) (22,5 litros). El contenido del reactor se agitó durante 10 minutos y se asentó durante 10 minutos. La capa acuosa del fondo se

removió entonces y se envió al desecho. El contenido del reactor se redujo entonces hasta obtener un aceite mediante destilación al vacío. Al aceite se le añadieron tetrahydrofurano (7,15 kg) y metanol (3,68 kg). El contenido del reactor se calentó hasta 55 °C y se agitó vigorosamente hasta que se observó que estaba completa la disolución. El contenido del reactor después se enfrió a 25 °C, sobre lo cual, se añadió una solución acuosa previamente preparada de NaOH [6,75 kg de agua y 2,09 kg de NaOH (solución al 50 % en peso/peso)] aplicándose enfriamiento a la camisa. El contenido del reactor se mantuvo debajo de 42 °C durante la adición de la solución de NaOH. La temperatura se reajustó hasta 25 °C después de la adición del NaOH, y la reacción se agitó durante 75 minutos antes de que el análisis de HPLC indicara que la reacción estaba completa. Se añadió heptano (7,66 kg) al reactor, y el contenido se agitó durante 10 minutos, y después se dejó asentarse durante 10 minutos. La capa acuosa se recolectó en un recipiente de nalgono limpio. La capa de heptano se removió del reactor y se envió al desecho. La solución acuosa después se regresó al reactor, y el reactor se preparó para la destilación al vacío. Se recolectaron aproximadamente 8,5 litros del destilado durante la destilación al vacío. El vacío se liberó del reactor, y la temperatura del contenido se reajustó hasta 25 °C. Se añadió al reactor una solución de HCl 1 N (30,76 kg) durante un período de 40 minutos. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 10 horas, y después se enfrió a 5 °C durante un período de 2 h. La suspensión se mantuvo a 5 °C durante 4 horas antes de recolectar el producto en un recipiente de filtro mediante filtración al vacío. La torta del filtro se lavó entonces con agua fría (5 °C) (6 kg). La torta del producto se secó al aire en el recipiente de filtro al vacío durante aproximadamente 72 h. El producto se transfirió entonces a tres charolas de secado, y se secó en un horno al vacío a 50 °C durante 79 h. La temperatura del horno al vacío se elevó entonces hasta 65 °C durante 85 horas adicionales. El producto se descargó como un solo lote, para dar 2568 g (93,4 % de rendimiento) del ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioico de grado de intermedio, como un sólido blanquecino.

El ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioico de grado de intermedio se disolvió (4690 g) en una mezcla de ácido acético helado (8,850 g) y agua purificada (4,200 g) a 70 °C. La solución resultante se transfirió a través de un filtro de pulido de 5 micrómetros, mientras que se mantenía la temperatura arriba de 30 °C. El reactor y el filtro se enjuagaron a través de los mismos con una mezcla de ácido acético helado (980 g) y agua purificada (470 g). La temperatura de la solución se ajustó a 50 °C. Se añadió agua purificada filtrada (4230 g) a la solución. La solución nebulosa se sembró entonces con ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioico cristalino (10 g). Mientras que se mantenía la temperatura a 50 °C, se cargó agua purificada filtrada en la suspensión a una velocidad controlada (11,030 g durante 130 minutos). Entonces se añadió agua purificada filtrada adicional a la suspensión a una velocidad controlada más rápida (20,740 g durante 100 minutos). Se añadió una carga final de agua purificada filtrada (3,780 g) a la pasta acuosa. La suspensión después se enfrió a 10 °C a una velocidad lineal durante 135 minutos. Los sólidos se filtraron sobre papel filtro de piel de tiburón para remover el licor madre. La torta se enjuagó entonces con acetato de etilo filtrado (17,280 g), y entonces los licores del lavado se removieron mediante filtración. La torta húmeda resultante se aisló en charolas y se secó al vacío a 50 °C durante 23 h. La temperatura se aumentó entonces hasta 60 °C, y se continuó el secado durante 24 horas adicionales, para proporcionar el ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioico cristalino (3,740 g, 79,7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

A una suspensión de este ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioico cristalino (3,660 g) y agua purificada filtrada (3,6 litros), se le añadió ácido acético helado filtrado (7,530 g). La temperatura se aumentó hasta 60 °C, y se observó la disolución completa. La temperatura se redujo hasta 55 °C, se filtró, y se trató con agua purificada (3,2 litros). La solución se sembró entonces con ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioico cristalino (18 g), para proporcionar una pasta. Se cargó agua purificada filtrada en la suspensión a una velocidad controlada (9 litros durante 140 minutos). Entonces se añadió agua purificada filtrada adicional a la suspensión a una velocidad controlada más rápida (18 litros durante 190 minutos). La suspensión después se enfrió a 10 °C a una velocidad lineal durante 225 minutos. Los sólidos se filtraron sobre papel filtro de piel de tiburón para remover el licor madre. La torta se enjuagó entonces con agua purificada filtrada (18 litros), y los licores del lavado se removieron mediante filtración. La torta húmeda resultante se aisló en charolas y se secó al vacío a 60 °C durante 18,5 horas, para proporcionar el ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioico cristalino (3330 g, 90,8 % de rendimiento) como un sólido blanco, el cual se analizó para determinar la cristalinidad, como se resume más adelante.

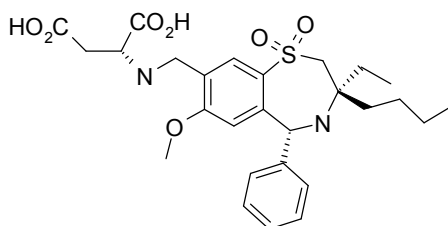
Ejemplo 27: Ácido N-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-L-aspartico, sal de trifluoro-acetato



Etapa 1: A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (33 mg, 0,079 mmol) en 1,2-dicloro-etano (3 ml), se le añadió L-aspartato de dimetilo (12,80 mg, 0,079 mmol), y NaHB(OAc)₃ (33,7 mg, 0,159 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se trató con una solución acuosa de carbonato de potasio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) dos veces, proporcionó N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-L-aspartato de dimetilo (21 mg, 46 %) como un aceite incoloro: ES-LCMS *m/z* 561 (*M*+H)⁺.

Etapa 2: A una solución del N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-L-aspartato de dimetilo (21 mg, 0,037 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahidrofurano/MeOH/H₂O (3 ml), se le añadió hidróxido de litio (17,94 mg, 0,749 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se trató con ácido trifluoro-acético, y se concentró hasta obtener 1 ml. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (25,4 mg, 89 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,32 - 7,56 (m, 5H), 6,40 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,38 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,19 (dd, J = 6,8, 4,3 Hz, 1H), 3,55 - 3,66 (m, 4H), 3,23 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,88 - 3,13 (m, 2H), 2,38 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,79 - 1,95 (m, 1H), 1,62 - 1,77 (m, 1H), 1,42 - 1,58 (m, 1H), 1,03 - 1,40 (m, 4H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 533 (*M*+H)⁺.

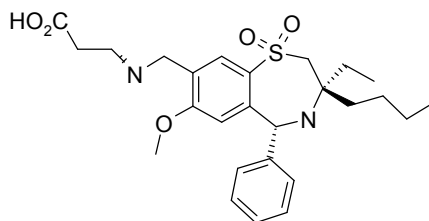
Ejemplo 28: Ácido N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-D-aspartico, sal de trifluoro-acetato



Etapa 1: A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (33 mg, 0,079 mmol) en 1,2-dicloro-etano (3 ml), se le añadió D-aspartato de dimetilo (12,80 mg, 0,079 mmol), y NaHB(OAc)₃ (33,7 mg, 0,159 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se trató con una solución acuosa de carbonato de potasio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %) proporcionó N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-D-aspartato de dimetilo (22 mg, 48 %) como un aceite incoloro: ES-LCMS *m/z* 561 (*M*+H)⁺.

Etapa 2: A una solución del N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-D-aspartato de dimetilo (22 mg, 0,039 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahidrofurano/MeOH/H₂O (3 ml), se le añadió hidróxido de litio (18,79 mg, 0,785 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se trató con ácido trifluoro-acético, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título (10,9 mg, 37 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,33 - 7,54 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,31 - 4,45 (m, 2H), 4,13 - 4,24 (m, 1H), 3,58 - 3,67 (m, 4H), 2,92 - 3,14 (m, 2H), 1,80 - 1,96 (m, 1H), 1,58 - 1,78 (m, 1H), 1,43 - 1,57 (m, 1H), 1,04 - 1,41 (m, 4H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 533 (*M*+H)⁺.

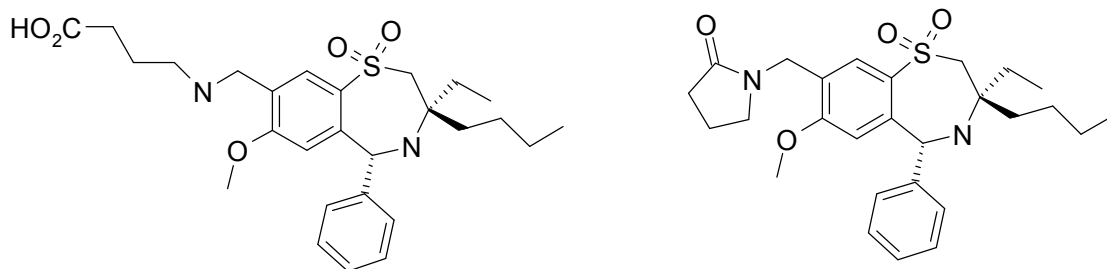
Ejemplo de referencia 29: N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-N-metil-β-alanina, sal de trifluoro-acetato



Etapa 1: A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (200 mg, 0,481 mmol) en 1,2-dicloro-etano (10 ml), se le añadió β-alaninato de 1,1-dimetil-etilo (175 mg, 0,963 mmol), y ácido acético (0,276 ml, 4,81 mmol). Después de 1 hora de agitación, se añadió NaHB(OAc)₃ (255 mg, 1,203 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se trató con una solución acuosa de carbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-β-alaninato de 1,1-dimetil-etilo (210 mg, 80 %) como un aceite: ES-LCMS *m/z* 559 (*M+H*)⁺.

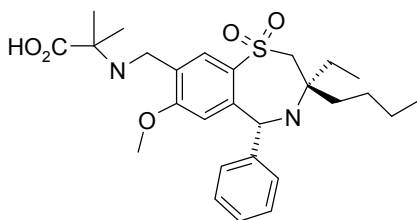
Etapa 2: Al N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-β-alaninato de 1,1-dimetil-etilo (210 mg, 0,289 mmol), se le añadió cloruro de hidrógeno 4N (3,61 ml, solución 4N en 1,4-dioxano, 14,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título (143 mg, 82 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,35 - 7,62 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,12 - 4,42 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,33 - 3,52 (m, 2H), 3,25 (s a, 2H), 2,79 (s a, 2H), 2,35 (s a, 1H), 1,89 - 2,10 (m, 1H), 1,68 - 1,82 (m, 1H), 1,51 - 1,68 (m, 1H), 1,18 - 1,46 (m, 3H), 1,00 - 1,17 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 503 (*M+H*)⁺.

Ejemplos de referencia 30 y 31: ácido 4-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-butanoico, sal de trifluoro-acetato, y 1-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-2-pirrolidinona, sal de trifluoro-acetato



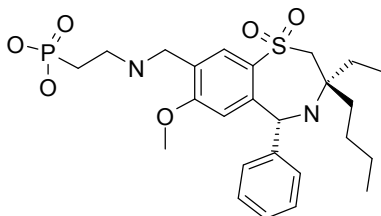
Etapa 1: A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (200 mg, 0,481 mmol) en 1,2-dicloro-etano (5 ml), se le añadió 4-amino-butanoato de metilo (111 mg, 0,722 mmol), y ácido acético (0,276 ml, 4,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se trató con NaHB(OAc)₃ (255 mg, 1,203 mmol), y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de carbonato de sodio, y se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con H₂O, salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 20:80 a 60:40) proporcionó el ácido 4-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-butanoico (210 mg, 83 %) como un aceite amarillo claro: ES-LCMS *m/z* 517 (*M+H*)⁺.

Etapa 2: A una solución del ácido 4-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-butanoico (210 mg, 0,406 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahidrofurano/MeOH/H₂O (3 ml), se le añadió hidróxido de litio (9,73 mg, 0,406 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el Ejemplo 30 (45,6 mg, 44 %), sal de trifluoro-acetato, como un sólido blanco: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8,67 (s a, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,30 - 7,56 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,16 (s a, 2H), 3,63 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,88 - 3,01 (m, 2H), 2,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,99 - 2,15 (m, 1H), 1,67 - 1,90 (m, 3H), 1,35 - 1,61 (m, 2H), 0,96 - 1,32 (m, 4H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 6,6 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 503 (*M+H*)⁺ y el Ejemplo 31 (47,8 mg, 48 %), sal de trifluoro-acetato, como un sólido blanco: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7,69 (s, 1H), 7,30 - 7,61 (m, 5H), 6,22 (s a, 1H), 6,04 (s a, 1H), 4,23 - 4,44 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,12 - 2,34 (m, 3H), 1,75 - 2,02 (m, 3H), 1,35 - 1,74 (m, 2H), 1,11 - 1,34 (m, 3H), 0,94 - 1,10 (m, 1H), 0,64 - 0,89 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 485 (*M+H*)⁺.

Ejemplo de referencia 32: N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-2-metil-alanina, sal de trifluoro-acetato

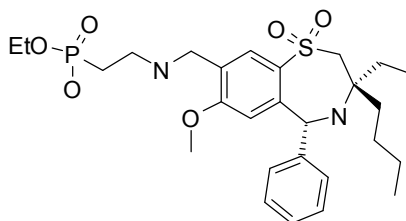
Etapa 1: A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (200 mg, 0,481 mmol) en 1,2-dicloro-etano (300 ml), se le añadió 2-metil-alaninato de metilo (113 mg, 0,963 mmol), y ácido acético (0,138 ml, 2,406 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaHB(OAc)₃ (255 mg, 1,203 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio a la mezcla de reacción, que se extrajo entonces con dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con H₂O, salmuera saturada, se secó, (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 20:80 a 60:40) proporcionó el N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-2-metil-alaninato de metilo (230 mg, 91 %): ES-LCMS *m/z* 517 (*M+H*)⁺.

Etapa 2: A una solución del N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-2-metil-alaninato de metilo (230 mg, 0,245 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahidrofurano/MeOH/H₂O (15 ml), se le añadió hidróxido de litio (5,6 mg, 0,245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró parcialmente bajo presión reducida para remover los solventes orgánicos. El residuo se acidificó con ácido trifluoro-acético. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (102 mg, 66 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,28 - 7,55 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,14 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,13 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,46 - 2,55 (m, 1H), 2,00 - 2,23 (m, 1H), 1,70 - 1,86 (m, 1H), 1,35 - 1,49 (m, 1H), 0,98 - 1,31 (m, 4H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,77 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 503 (*M+H*)⁺.

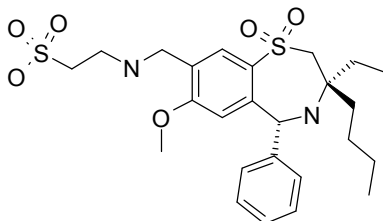
Ejemplo de referencia 33: Ácido [2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-etil]-fosfónico, sal de trifluoro-acetato

Etapa 1: A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (50 mg, 0,120 mmol) en 1,2-dicloro-etano (3 ml), se le añadió (2-amino-etil)-fosfonato de dietilo (109 mg, 0,602 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y después se trató con NaHB(OAc)₃ (128 mg, 0,602 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se trató con H₂O y una solución de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó [2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-etil]-fosfonato de dietilo (70 mg, 71 %) como un sólido blanco: ES-LCMS *m/z* 581 (*M+H*)⁺.

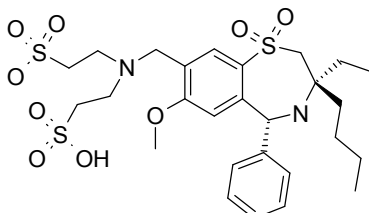
Etapa 2: A una solución del [2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-etil]-fosfonato de dietilo (70 mg, 0,121 mmol) en dicloro-metano (3 ml), se le añadió bromo-trimetil-silano (0,065 ml, 0,499 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió bromo-trimetil-silano adicional (0,16 ml, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se concentró bajo presión reducida, y se trató con H₂O. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el producto del título (51 mg, 55 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,30 - 7,53 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,12 - 4,35 (m, 2H), 3,57 - 3,65 (m, 4H), 3,14 - 3,24 (m, 3H), 2,23 - 2,40 (m, 1H), 1,76 - 2,06 (m, 3H), 1,59 - 1,75 (m, 1H), 1,38 - 1,55 (m, 1H), 1,00 - 1,38 (m, 4H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 525 (*M+H*)⁺.

Ejemplo de referencia 34: [2-({[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-amino)-etil]-fosfonato ácido de etilo, sal de trifluoro-acetato

A una solución de la {[*(3R,5R)*]-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-amina (50 mg, 0,120 mmol) en *N,N*-dimetil-formamida (4 ml), se le añadió carbonato de potasio (49,8 mg, 0,360 mmol), y (2-bromo-etil)-fosfonato de dietilo (17,65 mg, 0,072 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le añadió ácido trifluoro-acético, y la solución se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %) proporcionó el producto del título (34 mg, 95 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-*d*₄) δ ppm 8,04 (s, 1H), 7,27 - 7,59 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 6,04 - 6,21 (m, 2H), 3,88 - 4,24 (m, 4H), 3,50 - 3,68 (m, 4H), 3,16 - 3,35 (m, 3H), 2,20 - 2,49 (m, 1H), 1,78 - 1,95 (m, 1H), 1,60 - 1,75 (m, 1H), 1,41 - 1,58 (m, 1H), 1,01 - 1,36 (m, 7H), 0,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 553 (*M*+*H*)⁺.

Ejemplo 35: Ácido 2-({[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-amino)-etan-sulfónico, sal de amonio

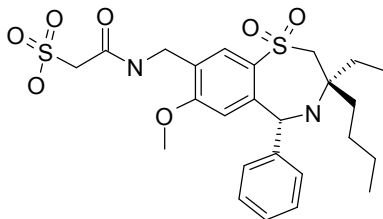
A una solución de la {[*(3R,5R)*]-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-amina (100 mg, 0,240 mmol) en *N,N*-dimetil-formamida (4 ml), se le añadió la sal sódica del ácido 2-bromo-etan-sulfónico (25,3 mg, 0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido trifluoro-acético, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %), seguida por una purificación adicional con RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con hidróxido de amonio al 0,5 % en H₂O) proporcionó el compuesto del título (27,6 mg, 54 %, sal de amonio) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-*d*₄) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,19 - 7,54 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,30 - 3,38 (m, 2H), 2,96 - 3,15 (m, 3H), 2,09 - 2,31 (m, 1H), 1,71 - 1,88 (m, *J* = 5,1 Hz, 1H), 1,49 - 1,70 (m, 1H), 1,34 - 1,49 (m, 1H), 1,05 - 1,32 (m, 4H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,78 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 525 (*M*+*H*)⁺.

Ejemplo de referencia 36: Ácido 2,2'-({[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-imino)-dietan-sulfónico, sal de trifluoro-acetato

A una solución de la {[*(3R,5R)*]-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-amina (25 mg, 0,060 mmol) en *N,N*-dimetil-formamida (2 ml), se le añadió la sal sódica del ácido 2-bromo-etan-sulfónico (127 mg, 0,600 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a un pH de 3 a 4 con ácido acético, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %) proporcionó el producto del título (13 mg, 24 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-*d*₄) δ ppm 8,23 (s, 1H), 7,42 - 7,80 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,72 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,41 - 3,83 (m, 8H), 2,60 - 2,85 (m, 1H), 1,85 - 2,27 (m, 2H), 1,57 - 1,80 (m, 1H), 1,22 - 1,53 (m, 3H), 0,71 - 1,17 (m,

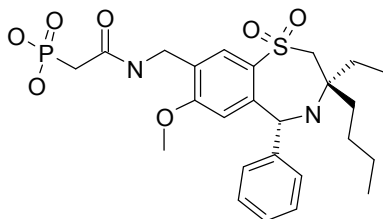
7H); ES-LCMS m/z 633 ($M+H$)⁺.

Ejemplo de referencia 37: Ácido 2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-2-oxo-etan-sulfónico



- 5 A una solución de la N-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-2-cloro-acetamida (55 mg, 0,112 mmol) en una mezcla de 1:1 de etanol/H₂O (6 ml), se le añadió sulfito de sodio (141 mg, 1,115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido acético a un pH de 3 a 4, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (MeOH:DCM = 0:100 a 30:70) proporcionó el compuesto del título (32 mg, 52 %) como un sólido blanquecino: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,16 - 7,68 (m, 5H), 6,28 (s a, 1H), 6,06 (s a, 1H), 4,39 (s a, 2H), 3,63 - 3,78 (m, 2H), 3,43 - 3,59 (m, 4H), 2,06 - 2,49 (m, 1H), 1,01 - 1,94 (m, 7H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 6,6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 539 ($M+H$)⁺.

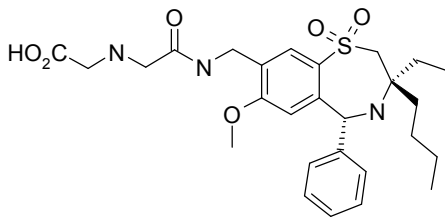
Ejemplo de referencia 38: Ácido [2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-2-oxo-etil]-fosfónico, sal de trifluoro-acetato



- 15 Etapa 1: Una mezcla de la N-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-2-cloro-acetamida (82 mg, 0,166 mmol), y fosfito de trietilo (2,9 ml, 16,63 mmol) se agitó a 135 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El [2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-2-oxo-etil]-fosfonato de dietilo crudo (99 mg, 98 %) se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación: ES-LCMS m/z 595 ($M+H$)⁺.

- 20 Etapa 2: A una solución del [2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-2-oxo-etil]-fosfonato de dietilo (99 mg, 0,166 mmol) en dicloro-metano (5 ml), se le añadió bromo-trimetil-silano (0,065 ml, 0,499 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió bromo-trimetil-silano adicional (0,216 ml, 1,66 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo presión reducida, y se trató con H₂O. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título (69 mg, 63 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido gris-blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,35 - 7,75 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,43 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,57 - 2,87 (m, 3H), 1,96 - 2,13 (m, 2H), 1,56 - 1,75 (m, 1H), 1,22 - 1,49 (m, 3H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 539 ($M+H$)⁺.

Ejemplo de referencia 39: N-[2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-2-oxo-etil]-glicina, sal de trifluoro-acetato

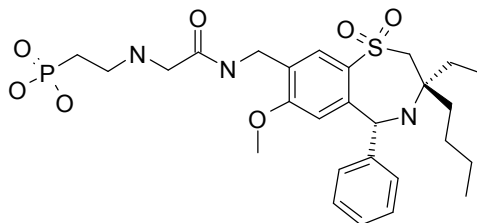


- 35 Etapa 1: A una solución de la N-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-2-cloro-acetamida (50 mg, 0,101 mmol) en N,N-dimetil-formamida (3 ml), se le añadieron

carbonato de potasio (56,1 mg, 0,406 mmol), sal de clorhidrato de metil-éster de glicina (63,7 mg, 0,507 mmol), y yoduro de potasio (67,3 mg, 0,406 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (MeOH: diclorometano = 0:100 a 20:80) proporcionó el N-[2-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino]-2-oxo-etil]-glicinato de metilo (50 mg, 90 %) como un aceite incoloro: ES-LCMS m/z 546 ($M+H$)⁺.

Etapa 2: A una solución del N-[2-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino]-2-oxo-etil]-glicinato de metilo (50 mg, 0,092 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahidrofurano/MeOH/H₂O (9 ml), se le añadió hidróxido de litio (54,9 mg, 2,291 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró bajo presión reducida para remover los solventes orgánicos, y se acidificó con ácido trifluoro-acético. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título (15 mg, 21 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,25 - 7,57 (m, 5H), 6,33 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,89 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 3,61 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,27 - 2,49 (m, 1H), 1,79 - 1,98 (m, 1H), 1,62 - 1,79 (m, 1H), 1,42 - 1,58 (m, 1H), 1,17 - 1,38 (m, 3H), 0,99 - 1,17 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 532 ($M+H$)⁺.

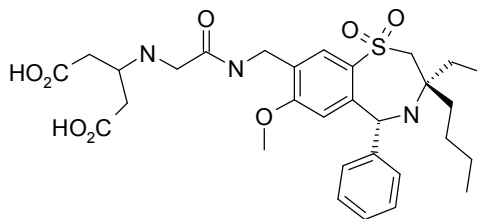
Ejemplo de referencia 40: Ácido (2-{[2-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino]-2-oxo-etil}-amino)-etil)-fosfónico, sal de trifluoro-acetato



Etapa 1: A una solución de la N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil]-2-cloro-acetamida (50 mg, 0,101 mmol) en N,N-dimetil-formamida (3 ml), se le añadieron carbonato de potasio (28,0 mg, 0,203 mmol), y (2-amino-etil)-fosfonato de dietilo (20,21 mg, 0,112 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadió yoduro de potasio (33,7 mg, 0,203 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (MeOH:DCM = 0:100 a 20:80) proporcionó el (2-{[2-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino]-2-oxo-etil}-amino)-etil)-fosfonato de dietilo (27 mg, 40 %) como un aceite incoloro: ES-LCMS m/z 638 ($M+H$)⁺.

Etapa 2: A una solución del (2-{[2-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino]-2-oxo-etil}-amino)-etil)-fosfonato de dietilo (25 mg, 0,039 mmol) en dicloro-metano (5 ml), se le añadió bromo-trimetil-silano (0,102 ml, 0,784 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró bajo presión reducida, y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. El residuo se concentró bajo presión reducida, y se purificó mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 46 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,33 - 7,61 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,25 - 4,50 (m, 2H), 3,75 - 3,84 (m, 2H), 3,69 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,34 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,05 - 3,22 (m, 2H), 2,42 - 2,65 (m, 1H), 1,71 - 2,02 (m, 4H), 1,51 - 1,69 (m, 1H), 1,14 - 1,44 (m, 4H), 0,97 - 1,14 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 582 ($M+H$)⁺.

Ejemplo de referencia 41: Ácido 3-{[2-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino]-2-oxo-etil}-amino)-pentanodioico, sal de trifluoro-acetato

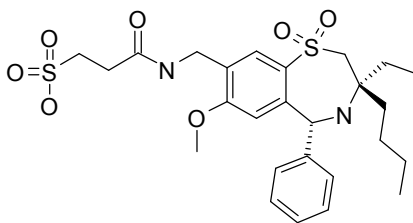


Etapa 1: A una solución de la N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil]-2-cloro-acetamida (55 mg, 0,112 mmol) en N,N-dimetil-formamida (3 ml), se le añadieron

carbonato de potasio (61,7 mg, 0,446 mmol), y yoduro de potasio (74,1 mg, 0,446 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (MeOH:DCM = 0:100 a 10:90) proporcionó el 3-[[2-((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil]-amino]-2-oxo-etil]-amino}-pentanodioato de dietilo (75 mg, 100 %) como un aceite amarillo: ES-LCMS *m/z* 660 (*M+H*)⁺.

Etapa 2: A una solución del 3-[[2-((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil]-amino]-2-oxo-etil]-amino}-pentanodioato de dietilo (73,9 mg, 0,112 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahidrofurano/MeOH/H₂O 6 ml), se le añadió hidróxido de litio (134 mg, 5,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó con ácido acético, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 21 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,34 - 7,66 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,41 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,82 - 4,00 (m, 3H), 3,74 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 2,45 - 2,72 (m, 2H), 1,77 - 2,11 (m, 2H), 1,49 - 1,72 (m, 1H), 1,24 - 1,45 (m, 3H), 0,97 - 1,13 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 604 (*M+H*)⁺.

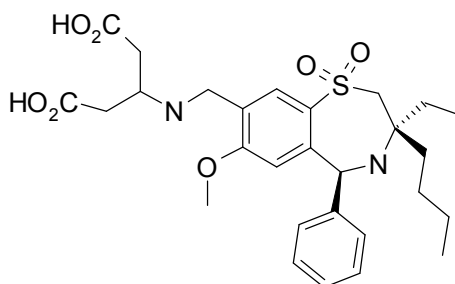
Ejemplo de referencia 42: Ácido 3-((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil]-amino)-3-oxo-1-propan-sulfónico, sal de amonio



Etapa 1: A una solución helada de la ((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil]-amina (150 mg, 0,233 mmol) en dicloro-metano (10 ml), se le añadieron piridina (0,132 ml, 1,629 mmol), y cloruro de 3-cloro-propanoilo (0,045 ml, 0,465 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se dividió entre H₂O y dicloro-metano. La purificación por medio de gel de sílice (MeOH:DCM=0:100 a 3:97) proporcionó la N-[[3-((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil]-3-cloro-propanamida (105 mg, 89 %) como un aceite incoloro: ES-LCMS *m/z* 508 (*M+H*)⁺.

Etapa 2: A una solución de la N-[[3-((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil]-3-cloro-propanamida (150 mg, 0,296 mmol) en una mezcla de 1:1 de etanol/H₂O (10 ml), se le añadió sulfito de sodio (186 mg, 1,479 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido acético, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (MeCN/H₂O con NH₄OH al 0,5 %) proporcionó el compuesto del título (27 mg, 15 %, sal de NH₃) como un sólido blanco: ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 8,31 - 8,49 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,13 - 7,55 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,18 - 4,37 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,44 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,95 - 3,11 (m, 3H), 2,57 - 2,73 (m, 2H), 2,08 - 2,31 (m, 1H), 1,67 - 1,85 (m, 1H), 1,48 - 1,66 (m, 1H), 1,32 - 1,46 (m, 1H), 1,03 - 1,32 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 553 (*M+H*)⁺.

Ejemplo 43: Ácido 3-((3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil]-amino)-pentanodioico

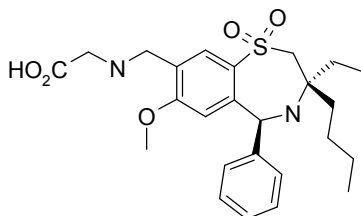


Etapa 1: Una solución del 1,1-dióxido de (3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (100 mg, 0,241 mmol), y 3-amino-pentanodioato de dimetilo (63,2 mg, 0,361 mmol) en 1,2-dicloro-etano (4 ml) se agitó durante 30 minutos, y después se trató con ácido acético (0,069 ml, 1,203 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se trató con NaHB(OAc)₃ (102 mg, 0,481 mmol), se agitó a temperatura

ambiente durante la noche, y se apagó con una solución acuosa de carbonato de sodio 2N. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc /hexanos = 1:4 a 1:1) proporcionó el 3-(((3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioato de dimetilo (92,7 mg, 67 %) como un aceite incoloro: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,21 - 7,52 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,74 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,50 (s, 3H), 3,23 - 3,44 (m, 2H), 3,05 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 2,26 - 2,44 (m, 1H), 1,67 - 1,87 (m, 2H), 1,03 - 1,56 (m, 7H), 0,89 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 575 ($M+H$) $^+$.

Etapa 2: A una solución del 3-(((3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioato de dimetilo (92 mg, 0,160 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de tetrahydrofurano/MeOH/ H_2O (6 ml), se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (67,2 mg, 1,601 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró parcialmente bajo presión reducida para remover los solventes orgánicos. La fase acuosa se ajustó a un pH de 5 con ácido clorhídrico 1 N. Se recolectó un precipitado blanco mediante filtración, y se secó al aire para dar el compuesto del título (42 mg, 45 %) como un sólido blanco: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,41 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 7,26 - 7,38 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,55 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,57 - 2,76 (m, 1H), 2,31 - 2,47 (m, 3H), 2,04 - 2,21 (m, 1H), 1,55 - 1,82 (m, 1H), 1,07 - 1,51 (m, 7H), 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,66 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 547 ($M+H$) $^+$.

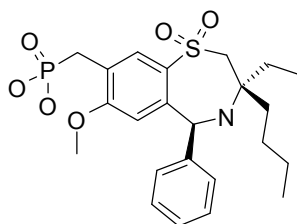
Ejemplo 44: N-(((3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-glicina, sal de trifluoro-acetato



Etapa 1: A una solución del 1,1-dióxido de (3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (100 mg, 0,241 mmol) en 1,2-dicloro-etano (4 ml), se le añadieron glicinato de 1,1-dimetil-etilo (47,3 mg, 0,361 mmol), y ácido acético (0,069 ml, 1,203 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa 2M de carbonato de sodio, y se extrajo con dicloro-metano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc :hexanos = 1:4 a 1:1) proporcionó N-(((3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-glicinato de 1,1-dimetil-etilo (35,8 mg, 28,0 %) como un aceite incoloro: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,30 - 7,58 (m, 6H), 6,15 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,42 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,06 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,26 - 2,48 (m, 1H), 1,72 - 1,92 (m, 2H), 1,06 - 1,41 (m, 8H), 0,90 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 531 ($M+H$) $^+$.

Etapa 2: Una mezcla del N-(((3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-glicinato de 1,1-dimetil-etilo (34,0 mg, 0,064 mmol) se trató con cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (1,600 ml, 6,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ con ácido trifluoro-acético al 0,05 %- H_2O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %- MeCN) proporcionó el compuesto del título (35 mg, 77 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,01 - 9,40 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,17 - 7,56 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,10 - 4,31 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,62 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,56 - 3,72 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,11 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,09 - 2,26 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,62 - 1,84 (m, 1H), 1,00 - 1,56 (m, 6H), 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,68 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 475 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo de referencia 45: Ácido (((3R,5S)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-fosfónico, sal de trifluoro-acetato

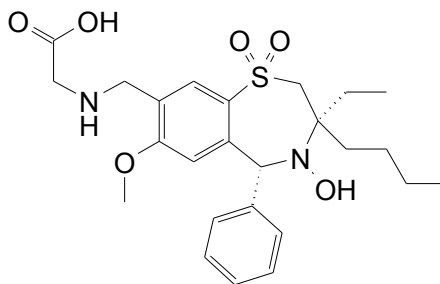


Etapa 1: A una solución helada de imidazol (130 mg, 1,916 mmol) en dicloro-metano (5 ml), se le añadió trifetilfosfina (251 mg, 0,958 mmol), seguida por la adición por goteo de bromo (0,049 ml, 0,958 mmol). Se añadió lentamente una solución de [(3*R*,5*S*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metanol (200 mg, 0,479 mmol) en dicloro-metano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio, y la mezcla resultante se separó. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano, y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc/hexanos=1:10 a 1:2) proporcionó el 1,1-dióxido de (3*R*,5*S*)-8-(bromo-metil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (149 mg, 64 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,28 - 7,54 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,38 - 4,62 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,38 (dd, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 1,11 - 1,59 (m, 8H), 0,91 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 482 (*M*+H)⁺.

Etapa 2: A una solución del 1,1-dióxido de (3*R*,5*S*)-8-(bromo-metil)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (149 mg, 0,310 mmol) en tolueno (10 ml), se le añadió fosfito de trietilo (0,163 ml, 0,930 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando gel de sílice (EtOAc/hexanos = 50:50 a 100:0) proporcionó el [(3*R*,5*S*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-fosfonato de dietilo (132 mg, 79 %) como un aceite transparente: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,50 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,88 - 4,25 (m, 5H), 3,51 (s, 3H), 3,40 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,10 - 3,27 (m, 2H), 3,03 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 1,79 (dd, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 1,41 - 1,58 (m, 2H), 1,10 - 1,40 (m, 12H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,75 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: A una solución helada del [(3*R*,5*S*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-fosfonato de dietilo (132 mg, 0,246 mmol) en dicloro-metano (5 ml), se le añadió bromotrimetil-silano (0,159 ml, 1,228 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre H₂O y dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (49 mg, 32 %, sal de ácido trifluoro-acético) como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,87 (s a, 1H), 7,31 - 7,70 (m, 5H), 5,95 - 6,46 (m, 2H), 3,46 - 3,62 (m, 3H), 3,20 - 3,43 (m, 2H), 2,38 - 2,90 (m, 2H), 1,76 (s a, 1H), 1,07 - 1,53 (m, 5H), 0,96 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 482 (*M*+H)⁺.

Ejemplo 46: *N*-{[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-glicina

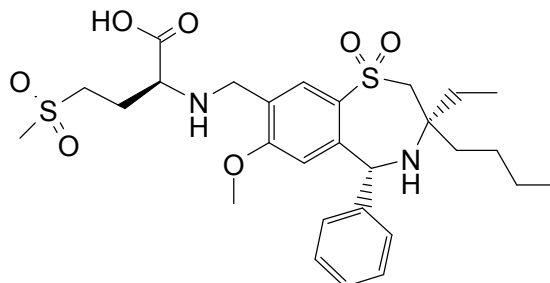


El 1,1-dióxido de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (410 mg, 0,95 mmol), y glicinato de 1,1-dimetil-etilo (187 mg, 1,43 mmol) se combinaron en dicloro-metano (210 ml), y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se trató con NaHB(OAc)₃ (403 mg, 1,90 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión hasta el producto deseado. La mezcla se dividió entre dicloro-metano y salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite transparente. El residuo se purificó sobre 40 g de sílice, eluyendo con el 20 al 60 % de EtOAc/hexanos, para dar el intermedio de *ter*butil-éster como un aceite transparente: LC-MS (ES⁺) *m/z* 547,40 [*M*+H].

El intermedio se disolvió en dietil-éter (20 ml), y se trató con HCl 4*N* en dioxano (20 ml, 66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche, después de cuyo tiempo, la mezcla se concentró a sequedad, y se purificó mediante RP-HPLC (columna Sunfire 30 X 150; 47,5 ml/minuto; MeCN + ácido trifluoro-acético al 0,05 % y H₂O + ácido trifluoro-acético al 0,05 %), para dar la *N*-{[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-glicina (306 mg, 65,6 % de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,01-1,53 (m, 5H), 1,58-1,72 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 1H), 1,96-2,15 (m, 1H), 3,28-3,45 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,74 (s, 1H), 3,80-4,31 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,47-7,69 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,19 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H) (un protón extra observado); LC-MS (ES⁻) *m/z* 489,4 [*M*-1]; LC-MS (ES⁺) *m/z* 491,3.

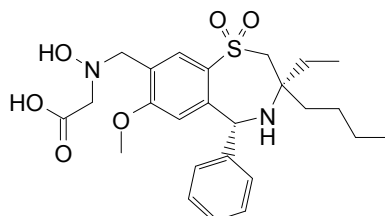
[M+H].

Ejemplo de referencia 47: Ácido (2S)-2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-4-(metil-sulfonyl)-butanoico



- 5 El N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-L-metioninato de 1,1-dimetil-etilo (270 mg, 0,45 mmol) disuelto en ácido trifluoro-acético (3,4 ml, 44,6 mmol) se enfrió en un baño de hielo, y se trató mediante la adición por goteo de H₂O₂ (100 microlitros, 0,982 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta 22 °C, y se agitó durante la noche, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión completa hasta el producto deseado con una cantidad muy pequeña de impureza de sulfóxido. La mezcla de
10 reacción se concentró a sequedad, y se purificó mediante RP-HPLC, para dar el ácido (2S)-2-([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-4-(metil-sulfonyl)-butanoico (207 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H) 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) 0,97-1,28 (m, 4 H) 1,32-1,54 (m, 2 H) 1,68-1,80 (m, 1 H) 1,88-2,13 (m, 3 H) 2,59 (d, 1 H) 2,98 (s, 3 H) 3,06 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 3,11-3,27 (m, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 3,55 (d, *J* = 15,0 Hz, 1 H) 3,66-3,74 (m, 1 H) 3,76-3,86 (m, 1 H) 5,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 7,27-7,37 (m, 1 H) 7,37-7,47 (m, 4 H) 8,00 (s, 1 H) (2
15 protones no observados); LC-MS (ES⁺) *m/z* 581,3 [M+H].

Ejemplo de referencia 48: N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-N-hidroxi-glicina

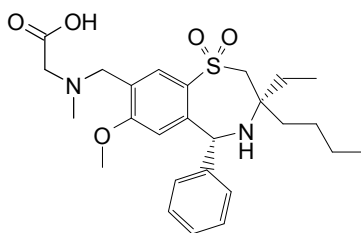


- 20 El N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-glicinato de 1,1-dimetil-etilo (80 mg, 0,15 mmol) disuelto en dicloro-metano (5 ml) se trató con *m*-CPBA (33,8 mg, 0,15 mmol), y después se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con dicloro-metano, y se agitó con Na₂SO₃ acuoso al 10 % durante 15 minutos. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 g sílice, eluyendo con el 30 al 100 % de EtOAc/hexanos, para dar dos productos
25 separados que no se caracterizaron adicionalmente. Ambos productos se convirtieron por separado hasta el compuesto del título empleando el siguiente procedimiento.

- El primer producto (35 mg, 0,064 mmol) disuelto en dicloro-metano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con ácido acético (0,011 ml, 0,20 mmol) y NaCNBH₄ (12 mg, 0,19 mmol) a 22 °C durante 2 horas, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión limpia hasta el Intermedio de *ter*-butil-éster. Se añadió ácido trifluoro-acético (4,95 microlitros, 0,064 mmol), y la mezcla se agitó a 22 °C durante 16 horas, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión hasta los productos de un MW = 474 y 490. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (columna Sunfire 30 X 50 a 55 ml/minuto; se utilizaron MeCN + ácido trifluoro-acético al 0,05 % y H₂O + ácido trifluoro-acético al 0,05 % como los eluyentes; del 10 % al 100 % durante 8 minutos), para
30 dar la N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-N-hidroxi-glicina (18,9 mg, 60,0 % de rendimiento): LC-MS (ES⁻) *m/z* 489,2 [M-1]. LC-MS (ES⁺) *m/z* 490,9 [M+H]. La ¹H NMR del material no se pudo interpretar debido a las propiedades físicas del compuesto del título.

- El segundo producto (15 mg, 0,028 mmol) se sometió a condiciones similares, para dar el compuesto del título, que fue idéntico al compuesto del título preparado anteriormente: LC-MS (ES⁻) *m/z* 489,1 [M-1]. LC-MS (ES⁺) *m/z* 491,2 [M+H].

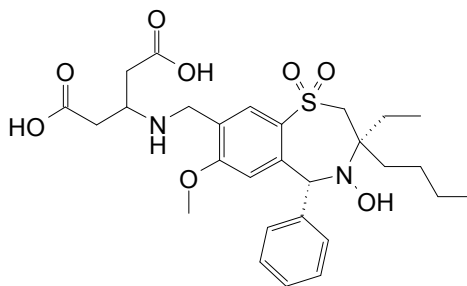
- 40 **Ejemplo de referencia 49:** N-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-N-metil-glicina, sal de amonio



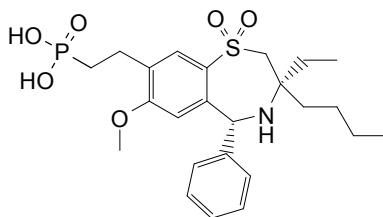
Una suspensión del N-metil-glicinato de 1,1-dimetil-etilo•HCl (164 mg, 0,902 mmol) en dicloro-metano (3 ml) se trató con trietil-amina (0,126 ml, 0,90 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de cuyo tiempo, se añadió 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (250 mg, 0,60 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió NaHB(OAc)₃ (255 mg, 1,20 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión hasta el producto deseado. La mezcla se dividió entre dicloro-metano y salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite transparente. El residuo se purificó sobre 40 g sílice, eluyendo con el 20 al 60 % de EtOAc/hexanos, para dar el intermedio de *ter*butil-éster (196 mg) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H) 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) 0,97-1,27 (m, 4 H) 1,33-1,55 (m, 2 H) 1,42 (s, 9 H) 1,67-1,79 (m, 1 H) 2,00-2,11 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,60 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 3,06 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H) 3,20 (s, 2 H) 3,42 (s, 3 H) 3,53 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H) 3,57-3,68 (m, 2 H) 5,93 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 7,29-7,37 (m, 1 H) 7,41 (d, *J* = 4,3 Hz, 4 H) 7,95 (s, 1 H).

El éster se disolvió en dietil-éter (20 ml), y se trató con HCl 4N en dioxano (20 ml, 80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó una conversión de aproximadamente el 80 % hasta el ácido. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas adicionales, después de cuyo tiempo, la LCMS indicó la conversión completa. La mezcla se concentró a sequedad, y se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge 30 X 100; se utilizaron acetonitrilo + NH₄OH al 0,2 % y H₂O + NH₄OH al 0,2 % como el sistema de solventes; del 10 % al 70 % durante 8 minutos, del 100 % al 100 % durante 10 minutos), para dar la N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-N-metil-glicina (130 mg, 44,2 % de rendimiento), sal de amonio, como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H) 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) 0,96-1,28 (m, 4 H) 1,32-1,53 (m, 2 H) 1,68-1,80 (m, 1 H) 1,99-2,11 (m, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 2,62 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H) 3,07 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 3,24 (s, 2 H) 3,42 (s, 3 H) 3,54 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 3,69 (s, 2 H) 5,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 7,33 (dq, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J* = 4,3 Hz, 4 H) 7,98 (s, 1 H) (COOH protón no observado); LC-MS (ES⁺) *m/z* 489,3 [M+H].

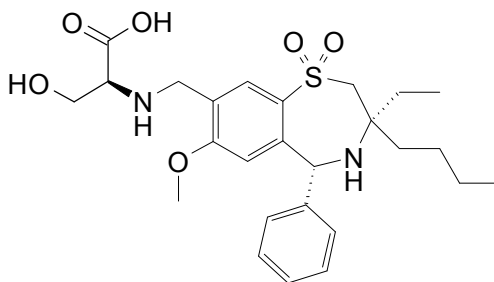
Ejemplo 50: ácido 3-([(3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-pentanodioico, sal de trifluoro-acetato



El 3-([(3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-pentanodioato de dimetil (304 mg, 0,52 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con LiOH 1 M (5,15 ml, 5,15 mmol) a temperatura ambiente, y después se agitó vigorosamente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para remover el tetrahidrofurano, y la porción acuosa restante se trató con HCl 1 N hasta que el material inició la precipitación (pH = 5). La mezcla gomosa se extrajo tres veces con dicloro-metano, y los orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (columna Sunfire 30 X 150 a 47,5 ml/minuto; se utilizaron MeCN + ácido trifluoro-acético al 0,05 % y H₂O + ácido trifluoro-acético al 0,05 % como el sistema de solventes; del 10 % al 80 % durante 10 minutos), para dar el ácido 3-([(3R,5R)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-pentanodioico (273,5 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H) 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) 1,06-1,37 (m, 4 H) 1,37-1,50 (m, 1 H) 1,58-1,71 (m, 1 H) 1,78-1,93 (m, 1 H) 2,00-2,14 (m, 1 H) 2,67-2,88 (m, 4 H) 3,16 (s, 1 H) 3,26-3,45 (m, 2 H) 3,46 (s, 3 H) 3,71-3,85 (m, 1 H) 4,26 (s a, 2 H) 6,16 (s, 1 H) 6,38 (s, 1 H) 7,32-7,40 (m, 1 H) 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H) 7,46-7,65 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,62 (s a, 2 H) 12,92 (s a, 2 H) (2 protones extras observados). LC-MS (ES⁻) *m/z* 561,20 [M-1].

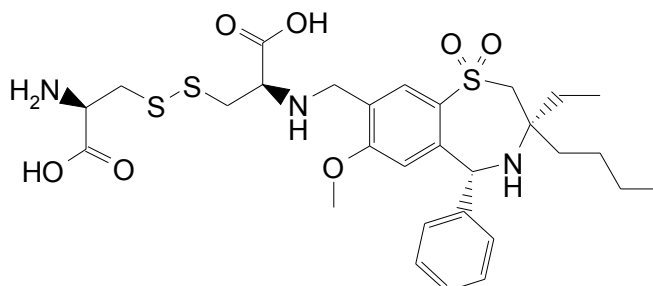
Ejemplo de referencia 51: Ácido {2-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-etil}-fosfónico, sal de bis-amonio

El {(E)-2-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-etenil}-fosfonato de dietilo (240 mg, 0,44 mmol) disuelto en EtOH (20 ml), se trató con paladio al 10 % sobre carbón (46,5 mg, 0,44 mmol) bajo un globo de gas de hidrógeno a 23 °C durante la noche. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad, para dar el fosfonato intermedio como un aceite transparente. El residuo se disolvió en dicloro-metano (10 ml), y se trató con bromo-trimetil-silano (0,227 ml, 1,75 mmol) durante 16 horas a 23 °C con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y después se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge 30x100, MeCN/H₂O conteniendo regulador de NH₄OH al 0,2 %, del 10 al 80 al 100 % durante 8 minutos), para dar el ácido {2-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-etil}-fosfónico (88 mg, 40,7 % de rendimiento), sal de bis-amonio, como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,70-0,85 (m, 6 H) 0,97-1,30 (m, 4 H) 1,29-1,64 (m, 4 H) 1,67-1,81 (m, 1 H) 2,00-2,12 (m, 1 H) 2,58 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 2,63-2,79 (m, 2 H) 3,05 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 3,39 (s, 3 H) 3,50 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 5,92 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,26-7,36 (m, 1 H) 7,36-7,46 (m, 4 H) 7,65 (s, 1 H) (ácido fosfónico, protones no observados); LC-MS (ES⁺) *m/z* 496,3 [M+H].

Ejemplo 52: N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil-L-serina, sal de bis-amonio

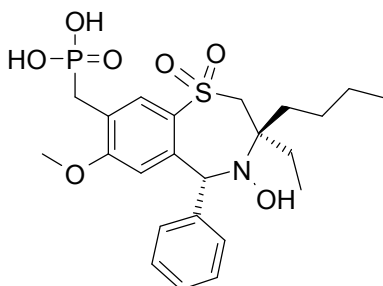
Una suspensión de L-serinato de 1,1-dimetil-etilo•HCl (238 mg, 1,20 mmol) en dicloro-metano (8 ml) se trató con trietil-amina (0,168 ml, 1,20 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de cuyo tiempo, se añadió el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (250 mg, 0,60 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió NaHB(OAc)₃ (319 mg, 1,504 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre dicloro-metano y salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron, hasta obtener un aceite transparente. El residuo se trató con HCl 4N en dioxano (10 ml, 40,0 mmol) a 22 °C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y después se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge 30x100, MeCN/H₂O conteniendo regulador de NH₄OH al 0,2 %, del 10 al 70 al 100 % durante 8 minutos), para dar la N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil-L-serina (194 mg, 63,9 % de rendimiento), sal de bis-amonio, como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H) 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) 0,96-1,29 (m, 4 H) 1,32-1,54 (m, 2 H) 1,66-1,82 (m, 1 H) 1,98-2,13 (m, 1 H) 2,62 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H) 3,06 (d, *J* = 15,0 Hz, 1 H) 3,16 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 3,56 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 3,65 (qd, *J* = 11,1, 5,2 Hz, 2 H) 3,79-3,94 (m, 2 H) 5,02 (s, 1 H) 5,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 7,28-7,37 (m, 1 H) 7,37-7,47 (m, 4 H) 8,02 (s, 1 H) (2 intercambiables no observados); LC-MS (ES⁺) *m/z* 505,3 [M+H].

Ejemplo de referencia 53: *N*-{[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-L-cisteína, sal de bis-amonio



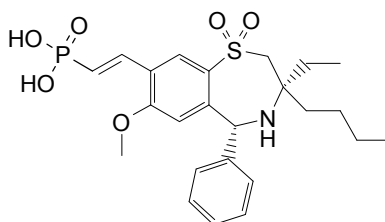
El *N*-{[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-L-cisteinato de dimetilo (167 mg, 0,25 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con LiOH 1 M (5 ml, 5,0 mmol), y después se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se neutralizó con HCl 1 N (5 ml), y se concentró para remover el tetrahidrofurano. El residuo se extrajo dos veces con dicloro-metano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad. Una porción del residuo se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge 30 X 100; se utilizaron MeCN + NH₄OH al 0,2 % y H₂O + NH₄OH al 0,2 % como el sistema de solventes; del 10 % al 70 % durante 8 minutos), para dar la *N*-{[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-L-cisteína (20,5 mg, 0,032 mmol, 12,81 % de rendimiento) como un sólido blanco: LC-MS (ES⁻) *m/z* 638,25 [M-1]; LC-MS (ES⁺) *m/z* 640,27 [M+H].

Ejemplo de referencia 54: Ácido {[[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-fosfónico



El {[[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-fosfonato de dietilo (48,5 mg, 0,088 mmol) disuelto en dicloro-metano (1 ml) se trató con bromo-(trimetil)-silano (67,1 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y después se purificó mediante RP-HPLC (columna Sunfire 30 X 75 a 55 ml/minuto; se utilizaron MeCN + ácido trifluoro-acético al 0,05 % y H₂O + ácido trifluoro-acético al 0,05 % como el sistema de solventes; del 10 % al 80 % durante 11 minutos), para dar el ácido {[[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-4-hidroxi-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-fosfónico (35,3 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 0,82-0,94 (m, 3 H), 1,05-1,52 (m, 5 H), 1,55-1,67 (m, 1 H), 1,77-2,02 (m, 1 H), 2,02-2,15 (m, 1 H), 2,83-3,10 (m, 2 H), 3,26-3,43 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,96 (s, 0 H), 6,09 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 7,30-7,38 (m, 1 H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,45-7,58 (m, 2 H), 7,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,00-8,05 (m, 1 H); LC-MS (ES⁻) *m/z* 496-38 [M-1]. LC-MS (ES⁺) *m/z* 498,18 [M+H].

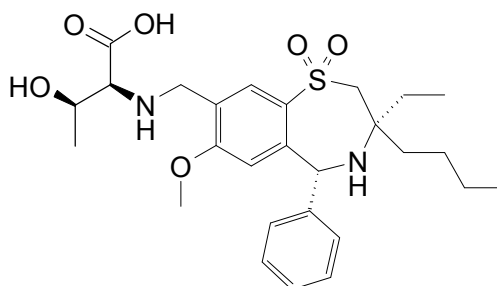
Ejemplo de referencia 55: Ácido {(E)-2-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-etenil}-fosfónico, sal de bis-amonio



El {(E)-2-[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepin-8-il]-etenil}-fosfonato de dietilo (95 mg, 0,173 mmol) se disolvió en dicloro-metano (4 ml), y se trató con bromo-trimetil-silano (0,090 ml, 0,69 mmol) a 22 °C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y el

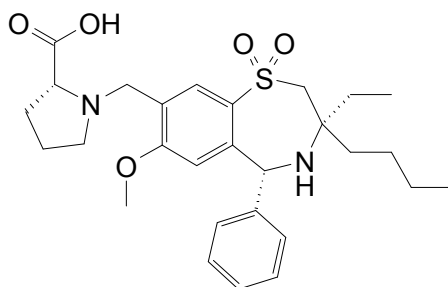
producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge 30x100, MeCN/H₂O conteniendo regulador de NH₄OH al 0,2 %, del 10 al 50 al 100 % durante 8 minutos), para dar el ácido {(E)-2-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-etenil}-fosfónico (51 mg, 59,8 % de rendimiento), sal de bis-amonio, como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,76 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H) 0,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) 0,98-1,30 (m, 4 H) 1,31-1,55 (m, 2 H) 1,67-1,81 (m, 1 H) 2,00-2,14 (m, 1 H) 2,65 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H) 3,08 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,55 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 5,94 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 6,31 (dd, *J* = 17,4, 13,9 Hz, 1 H) 7,13 (dd, *J* = 19,3, 17,8 Hz, 1 H) 7,28-7,37 (m, 1 H) 7,42 (d, *J* = 4,5 Hz, 4 H) 7,93 (s, 1 H) (protones ácidos no observados). Constante de acoplamiento grande (17,57 Hz) sugiere el isómero E; LC-MS (ES⁺) *m/z* 494,3 [M+H].

Ejemplo de referencia 56: N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil-L-treonina, sal de amonio



Una suspensión del L-treoninato de 1,1-dimetil-etilo (255 mg, 1,20 mmol) en dicloro-metano (3 ml) se trató con trietil-amina (0,168 ml, 1,20 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de cuyo tiempo, se añadió el 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (250 mg, 0,602 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió NaHB(OAc)₃ (255 mg, 1,20 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se dividió entre dicloro-metano y salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron, para dar el éster intermedio como un aceite transparente. El residuo se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (10 ml, 40,0 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, y después se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge 30x100, MeCN/H₂O conteniendo el regulador de NH₄OH al 0,2 %, del 10 al 70 al 100 % durante 10 minutos), para dar la N-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil-L-treonina (188 mg, 60,2 % de rendimiento), sal de amonio, como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H) 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) 0,97-1,28 (m, 4 H) 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H) 1,33-1,54 (m, 2 H) 1,68-1,79 (m, 1 H) 2,00-2,12 (m, 1 H) 2,59 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 2,96 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H) 3,06 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 3,44 (s, 3 H) 3,54 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 3,67-3,93 (m, 3 H) 5,94 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 7,29-7,37 (m, 1 H) 7,37-7,46 (m, 4 H) 8,03 (s, 1 H) (3 protones intercambiables no observados); LC-MS (ES⁺) *m/z* 519,3 [M+H].

Ejemplo de referencia 57: 1-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil-D-prolina, sal de amonio

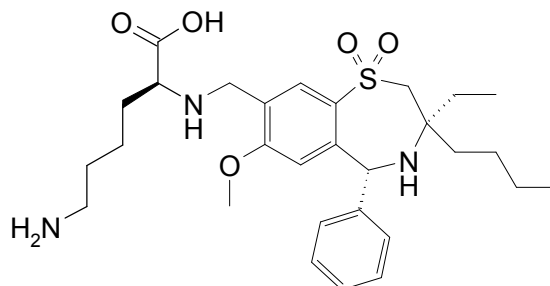


El D-prolinato de 1,1-dimetil-etilo (206 mg, 1,20 mmol), y 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (250 mg, 0,60 mmol) se combinaron en dicloro-metano (5 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió NaHB(OAc)₃ (319 mg, 1,50 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre dicloro-metano y H₂O, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron, hasta obtener un aceite transparente.

El residuo se trató con ácido trifluoro-acético (4 ml, 51,9 mmol) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y después se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge 30 X 100; se utilizaron MeCN + NH₄OH al 0,1 % y H₂O + NH₄OH al 0,1 % como el sistema de solventes; del 10 % al 70 % durante

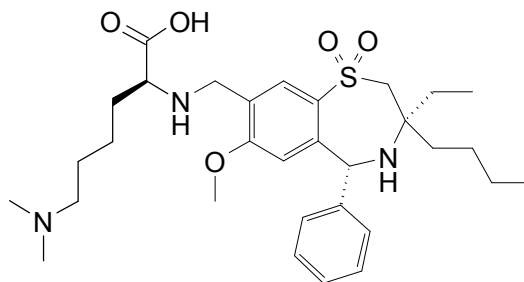
8 minutos), para dar la N^2 -[[[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-D-prolina, sal de amonio (333 mg, >99 % de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,75 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,95-1,31 (m, 4 H), 1,34-1,56 (m, 2 H), 1,67-2,14 (m, 5 H), 2,36-2,47 (m, 1 H), 2,58-2,81 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 3,14-3,27 (m, 1 H), 3,35-3,47 (m, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,62 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,17-4,30 (m, 1 H), 4,36 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 5,96 (s a, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 7,31-7,55 (m, 5 H), 8,09 (s, 1 H), 9,84 (s a, 1 H); LC-MS (ES $^-$) m/z 513,6 [M-1]. LC-MS (ES $^+$) m/z 515,3 [M+H].

Ejemplo de referencia 58: N^2 -[[[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-L-lisina, sal de amonio



Una suspensión del N^6 -[[[(1,1-dimetil-etil)oxi]carbonil]-L-lisinato de 1,1-dimetil-etilo•HCl (890 mg, 2,63 mmol) en dicloro-metano (10 ml) se trató con trietil-amina (0,380 ml, 2,73 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de cuyo tiempo, se añadió el 1,1-dióxido de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (600 mg, 1,444 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió NaHB(OAc) $_3$ (765 mg, 3,61 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre dicloro-metano y salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO $_4$, se filtraron, y se concentraron, hasta obtener un aceite transparente. El residuo se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (10 ml, 40,0 mmol) a 22 °C con agitación durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, y se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge 30x100, MeCN/H $_2$ O conteniendo regulador de NH $_4$ OH al 0,2 %, del 10 al 80 al 100 % durante 10 minutos), para dar la N^2 -[[[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-L-lisina (297 mg, 37,7 % de rendimiento), sal de amonio, como una espuma color rosado: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,75 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 0,97-1,60 (m, 12 H) 1,67-1,80 (m, 1 H) 1,99-2,14 (m, 1 H) 2,54 (d, J = 9,8 Hz, 1 H) 2,64-2,78 (m, 3 H) 3,06 (d, J = 14,9 Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 3,50 (dd, J = 15,0, 9,3 Hz, 2 H) 3,65 (d, J = 15,0 Hz, 1 H) 5,94 (d, J = 9,6 Hz, 1 H) 6,06 (s, 1 H) 7,32 (dq, J = 8,5, 4,2 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 4,5 Hz, 4 H) 7,99 (s, 1 H) (4 protones intercambiables no observados); LC-MS (ES $^+$) m/z 546,4 [M+H].

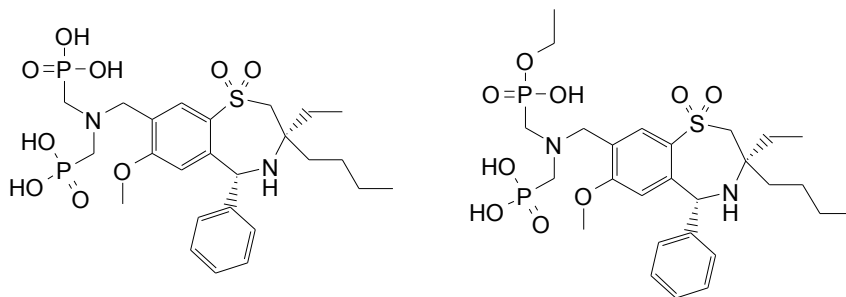
Ejemplo de referencia 59: N^2 -[[[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]- N^6 , N^6 -dimetil-L-lisina, sal de amonio



Una suspensión de N^6 , N^6 -dimetil-L-lisina (250 mg, 1,187 mmol) en dicloro-metano (3 ml) se trató con trietil-amina (0,165 ml, 1,19 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de cuyo tiempo, se añadieron 1,1-dióxido de (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (250 mg, 0,60 mmol), y tetrahydrofurano (3,00 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió NaHB(OAc) $_3$ (255 mg, 1,203 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre dicloro-metano y H $_2$ O, y las fases se aislaron. Aunque la fase orgánica mostró una mezcla de aldehído y alcohol de acuerdo con la LCMS, la fase acuosa mostró la presencia del producto deseado. La fase acuosa se aisló, y el pH se ajustó a 10 con Na $_2$ CO $_3$ acuoso 1 M. La capa acuosa se extrajo cinco veces con dicloro-metano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO $_4$, se filtraron, y se concentraron a sequedad, para dar el producto crudo como un aceite color café. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge 30x100, MeCN/H $_2$ O conteniendo regulador de NH $_4$ OH al 0,2 %, del 10 al 80 al 100 % durante 10 minutos) para dar la N^2 -[[[(3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]- N^6 , N^6 -

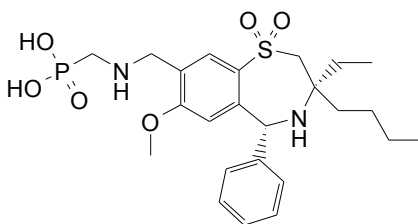
dimetil-L-lisina, sal de amonio (23,5 mg, 6,8 % de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H) 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 0,98-1,66 (m, 12 H) 1,68-1,80 (m, 1 H) 1,99-2,09 (m, 1 H) 2,11 (s, 6 H) 2,14-2,23 (m, 2 H) 2,58 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 2,99-3,09 (m, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,54 (d, $J = 14,9$ Hz, 1 H) 3,59-3,83 (m, 2 H) 5,94 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 7,28-7,38 (m, 1 H) 7,38-7,46 (m, 4 H) 8,02 (s, 1 H) (2 protones intercambiables no observados); LC-MS (ES^+) m/z 574,4 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplos de referencia 60 y 61: [([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-imino)-dimetan-di-il]-bis-(ácido fosfónico), sal de tetra-amonio, y ácido [([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]){(etiloxi)-(hidroxi)-fosforil]-metil]-amino)-metil]-fosfónico, sal de triamonio

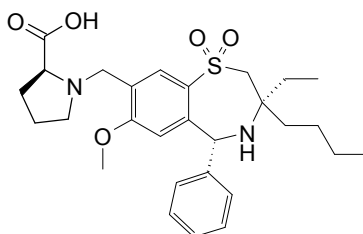


El [([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-imino)-dimetan-di-il]-bis-(fosfonato) de tetraetilo (100 mg, 0,14 mmol) disuelto en diclorometano (5 ml) se trató con bromo-(trimetil)-silano (171 mg, 1,116 mmol) a 23 °C durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, y el producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (se utilizó columna 30 X 100 XBridge bajo condiciones básicas; MeCN + NH_4OH al 0,1 % y H_2O + NH_4OH al 0,1 % como el sistema de solventes; del 10 % al 55 % durante 6 minutos, del 100 % al 100 % durante 8 minutos), para dar el [([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-imino)-dimetan-di-il]-bis-(ácido fosfónico) (45,4 mg, 53,8 % de rendimiento), sal de tetra-amonio: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,75 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H) 0,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H) 0,97-1,29 (m, 4 H) 1,32-1,55 (m, 2 H) 1,68-1,81 (m, 1 H) 1,98-2,14 (m, 1 H) 2,58-2,77 (m, 5 H) 3,09 (d, $J = 14,8$ Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 3,52 (d, $J = 15,0$ Hz, 1 H) 3,75-3,96 (m, 2 H) 5,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 7,25-7,37 (m, 1 H) 7,36-7,49 (m, 4 H) 7,90 (s, 1 H) (no se observaron protones de ácido fosfónico); LC-MS (ES^+) m/z 605,2 $[\text{M}+\text{H}]$, y el ácido [([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]){(etiloxi)-(hidroxi)-fosforil]-metil]-amino)-metil]-fosfónico (10,8 mg, 12,2 % de rendimiento), sal de triamonio: (^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H) 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 0,96-1,28 (m, 4 H) 1,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H) 1,31-1,54 (m, 2 H) 1,68-1,80 (m, 1 H) 1,99-2,11 (m, 1 H) 2,61-2,79 (m, 5 H) 3,06 (d, $J = 14,9$ Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 3,53 (d, $J = 14,9$ Hz, 1 H) 3,64-3,76 (m, 2 H) 3,76-3,93 (m, 2 H) 5,94 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 7,26-7,36 (m, 1 H) 7,36-7,48 (m, 4 H) 7,94 (s, 1 H) (no se observaron protones de ácido fosfónico); LC-MS (ES^+) m/z 633,3 $[\text{M}+\text{H}]$).

Ejemplo de referencia 62: Ácido [([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-metil]-fosfónico, sal de trifluoro-acetato

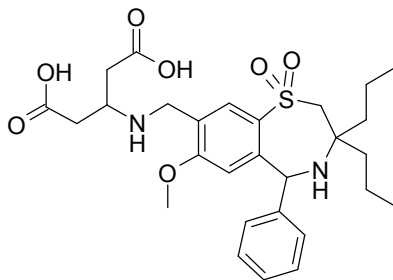


El [([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-metil]-fosfonato de dietilo (36,3 mg, 0,064 mmol) disuelto en diclorometano (1 ml) se trató con bromo-(trimetil)-silano (100 mg, 0,65 mmol) a 23 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a sequedad, y el producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (columna 30 X 75, C18, 5 micrómetros, H_2O Sunfire a 55 ml/ minuto; se utilizaron MeCN + ácido trifluoro-acético al 0,05 % y H_2O + ácido trifluoro-acético al 0,05 % como el sistema de solventes; de 10 a 100 durante 8 minutos, de 100 a 100 durante 10 minutos), para dar el ácido [([[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-amino)-metil]-fosfónico (6,0 mg, 18,4 % de rendimiento), sal de trifluoro-acetato, como un vidrio blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H) 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 0,95-1,32 (m, 4 H) 1,33-1,56 (m, 2 H) 1,68-1,80 (m, 1 H) 1,98-2,12 (m, 1 H) 2,63-2,73 (m, 1 H) 3,00-3,13 (m, 2 H) 3,48 (s, 3 H) 3,57-3,66 (m, 2 H) 4,14-4,30 (m, 2 H) 5,86-6,02 (m, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 7,31-7,50 (m, 5 H) 8,10 (s, 1 H) (3 protones intercambiables no observados); LC-MS (ES^-) m/z 509,5 $[\text{M}-1]$. LC-MS (ES^+) m/z 511,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo de referencia 63: 1-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-L-prolina, sal de amonio

El L-prolinato de 1,1-dimetil-etilo-HCl (206 mg, 1,203 mmol), y 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (250 mg, 0,60 mmol) se combinaron. Se añadió NaHB(OAc)₃ (319 mg, 1,504 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre diclorometano y salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite transparente. El residuo se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (10 ml, 40,0 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y se purificó mediante RP-HPLC (Columna 30 X 100 XBridge; se utilizaron MeCN + NH₄OH al 0,2 % y H₂O + NH₄OH al 0,2 % como el sistema de solventes; del 10 % al 70 % durante 8 minutos, del 100 % al 100 % durante 10 minutos), para dar la 1-[[[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil]-L-prolina (260 mg, 84 % de rendimiento), sal de amonio, como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H) 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) 0,96-1,29 (m, 4 H) 1,32-1,53 (m, 2 H) 1,64-1,94 (m, 4 H) 1,99-2,16 (m, 2 H) 2,62 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H) 2,98-3,12 (m, 2 H) 3,26-3,37 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,55 (d, *J* = 15,0 Hz, 1 H) 3,82 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H) 3,89-4,00 (m, 1 H) 5,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 7,27-7,37 (m, 1 H) 7,42 (d, *J* = 4,5 Hz, 4 H) 7,99 (s, 1 H) (COOH protón no observado); LC-MS (ES⁺) *m/z* 513,5 [M+H].

Ejemplo de referencia 64: Ácido (((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-(oxo)-acético se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Entonces el residuo se trituró con hexanos/Et₂O, y se recolectó un sólido blanco mediante la filtración. Se obtuvo el ácido (((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-(oxo)-acético (79 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 9,37 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,27-7,65 (m, 5H), 6,17 (s a, 1H), 5,92 (s a, 1H), 4,16 - 4,38 (m, 2H), 3,48 (m 4H), 3,03 (s a, 1H), 1,95 - 2,26 (m, 1H), 1,62 - 1,88 (m, 1H), 0,94 - 1,61 (m, 6H), 0,46 - 0,95 (m, 6H) LC-MS (ES⁺) *m/z* 489 [M+H].

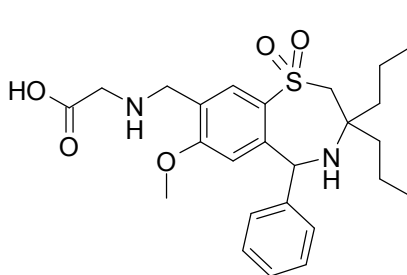
Ejemplo 65: Ácido 3-(((3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioico, sal de trifluoro-acetato

Etapla 1: Una solución del 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (150 mg, 0,338 mmol), y 3-amino-pentanodioato de dimetilo (89 mg, 0,507 mmol) en 1,2-dicloro-etano (DCE) (3,36 ml) se trató con ácido acético (19,36 microlitros, 0,338 mmol), y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se trató con NaHB(OAc)₃ (71,7 mg, 0,338 mmol), y después se agitó durante 15 h. La reacción se trató con NaHB(OAc)₃ adicional (71,7 mg, 0,338 mmol), y después se agitó durante 4 h. La reacción se vertió en diclorometano y Na₂CO₃ acuoso al 10 %. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ de preparación utilizando hexanos:EtOAc como eluyente, para dar el 3-(((3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioato de dimetilo (142 mg, 69,7 % de rendimiento).

Etapla 2: Una solución de 3-(((3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il)-metil)-amino)-pentanodioato de dimetilo (140 mg, 0,232 mmol) en tetrahidrofurano (1,05 ml) y H₂O (348 microlitros) a 25 °C, se trató con LiOH 1 N (929 microlitros, 0,929 mmol), y después se agitó durante 4 h. El tetrahidrofurano se removió bajo presión reducida, y entonces el residuo se liofilizó hasta obtener un sólido blanco. El material se purificó por medio de purificación de RP-HPLC (Columna 30 X 150 milímetros, C18 5 micrómetros, H₂O Sunfire; se

utilizaron MeCN + ácido trifluoro-acético al 0,05 % y H₂O + ácido trifluoro-acético al 0,05 % como el sistema de solventes; del 10 al 100 % durante 10 minutos), para dar el ácido 3-([3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-amino)-pentanodioico (81 mg, 50,6 % de rendimiento), sal de trifluoro-acetato, como un sólido blanco amorfo: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,28 - 7,56 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,27 (s a, 2H), 3,69 - 3,80 (m, 1H), 3,62 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,62 - 2,89 (m, 4H), 2,07 (s a, 1H), 1,76 (s a, 1H), 0,99-1,55 (m, 10H), 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS (ES⁺) m/z 575,1 [M+H].

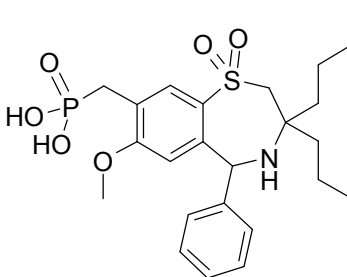
Ejemplo 66: N-([3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-glicina, sal de trifluoro-acetato



Etapa 1: Una solución del 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (150 mg, 0,338 mmol), y glicinato de 1,1-dimetil-etilo (44,4 mg, 0,338 mmol) en 1,2-dicloro-etano (DCE) (3,36 ml) se trató con ácido acético (19,36 microlitros, 0,338 mmol), y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se trató con NaHB(OAc)₃ (71,7 mg, 0,338 mmol), y después se agitó durante 5 h. Se añadió NaHB(OAc)₃ adicional (71,7 mg, 0,338 mmol), y después se continuó la agitación a 25 °C durante 4 h. La reacción se vertió en diclorometano y Na₂CO₃ acuoso al 10 %. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ de preparación utilizando hexanos:EtOAc como eluyente para dar el N-([3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-glicinato de 1,1-dimetil-etilo (100 mg, 52,9 % de rendimiento).

Etapa 2: Una solución del N-([3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-glicinato de 1,1-dimetil-etilo (130 mg, 0,233 mmol) en diclorometano (2 ml) a 25 °C, se trató con un exceso de HCl 4M en 1,4-dioxano (3,53 ml, 116 mmol), y después se agitó durante 15 h. La reacción se concentró al vacío, y entonces el residuo se trituró con Et₂O. Se recolectó un sólido blanco mediante filtración, y después se purificó mediante RP-HPLC (Columna 30 X 150 milímetros, C18 5 micrómetros, H₂O Sunfire; se utilizaron MeCN + ácido trifluoro-acético al 0,05 % y H₂O + ácido trifluoro-acético al 0,05 % como el sistema de solventes; del 10 al 100 % durante 10 minutos), para dar la N-([3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-glicina (70 mg, 48,8 % de rendimiento), sal de trifluoro-acetato, como un sólido blanco amorfo: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13,72 (s a, 1H), 8,76 - 9,61 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,26 - 7,52 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,75 - 6,04 (s a, 1H), 4,05 - 4,28 (m, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,63 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,10 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 1,99 - 2,15 (m, 1H), 1,64 - 1,84 (m, 1H), 0,99 - 1,52 (m, 10H), 0,87 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,75 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS (ES⁺) m/z 503,1 [M+H].

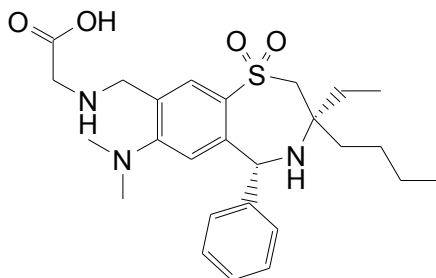
Ejemplo de referencia 67: Ácido ([3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-fosfónico, sal de trifluoro-acetato



Una solución del ([3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil)-fosfonato de dietilo (200 mg, 0,354 mmol) en diclorometano (6,9 ml) a 25 °C, se trató con TMSBr (213 microlitros, 1,640 mmol), y después se agitó a 25 °C durante 15 h. La reacción se concentró al vacío, y después se trituró con Et₂O/hexanos. Se recolectó un sólido blanco mediante filtración, el cual se purificó por medio de RP-HPLC de preparación (Columna 30 X 150 milímetros, C18 5 micrómetros, H₂O Sunfire; se utilizaron MeCN + ácido trifluoro-acético al

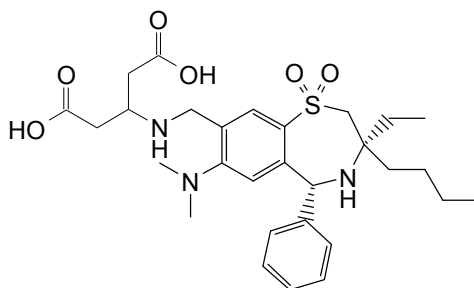
0,05 % y H₂O + ácido trifluoro-acético al 0,05 % como el sistema de solventes; del 10 al 80 % durante 12 minutos), para dar el ácido {[3,3-dibutil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-fosfónico (60 mg, 27,2 % de rendimiento), sal de trifluoro-acetato, como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,87 (s a, 1H), 7,50-7,73 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,34-3,66 (m, 3H), 2,83 - 3,06 (m, 1H), 2,44 - 2,75 (m, 1H), 1,18-2,02 (m, 10H), 0,74 - 1,04 (m, 6H); LC-MS (ES⁺) m/z 510,4 [M+H].

Ejemplo 68: N-[[{(3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-glicina, sal de trifluoro-acetato



El 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (22 mg, 0,051 mmol), y glicinato de 1,1-dimetil-etilo (33,7 mg, 0,257 mmol) se combinaron en diclorometano (4 ml), y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se trató con NaHB(OAc)₃ (76 mg, 0,359 mmol), y después se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite transparente. El residuo se purificó sobre 4 g de gel de sílice, eluyendo con el 30 al 100 % de EtOAc/hexanos, para dar el intermedio de terbutil-éster (18 mg, 0,033 mmol, 64,2 % de rendimiento) como un aceite transparente. LC-MS (ES⁺) m/z 544,34 [M+H]. El éster se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (1,283 ml, 5,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche, y después se concentró a sequedad. El material se purificó mediante RP-HPLC (Columna 30 X 75 Sunfire; 55 ml/minuto; del 10 % al 100 % de MeCN en H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 % regulador durante 8 minutos), para dar la N-[[{(3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-glicina, sal de trifluoro-acetato (17,1 mg, 0,024 mmol, 46,5 % de rendimiento), como un aceite transparente: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,94 - 1,30 (m, 4 H), 1,36 - 1,63 (m, 2 H), 1,70 - 1,86 (m, 1 H), 2,02 - 2,20 (m, 1 H), 2,44 (s, 6 H), 3,16 (s, 1 H), 3,56 - 3,80 (m, 1 H), 3,91 (s a, 2 H), 4,14 - 4,40 (m, 2 H), 5,94 (s a, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 7,16 - 7,65 (m, 5 H), 8,13 (s, 1 H), 9,35 (s a, 2 H) (protón de amina no observado); LC-MS (ES⁺) m/z 486,4 [M-1]. LC-MS (ES⁺) m/z 488,3 [M+H].

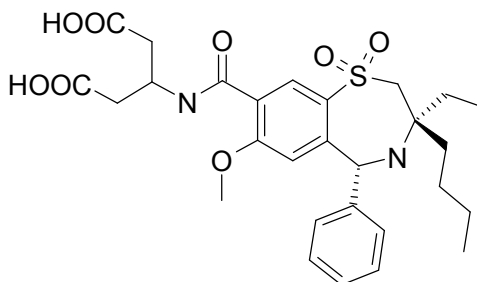
Ejemplo 69: Ácido 3-[[{(3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-amino]-pentanodioico, sal de bis-amonio



El 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehído (22 mg, 0,051 mmol), y 3-amino-pentanodioato de dimetilo (45,0 mg, 0,257 mmol) se combinaron en diclorometano (4 ml), y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se trató con NaHB(OAc)₃ (76 mg, 0,359 mmol), y después se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre diclorometano y salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron, hasta obtener un aceite transparente. El residuo se purificó sobre 40 g de sílice eluida con el 30 al 100 % de EtOAc/hexanos, para dar el intermedio de bis-metil-éster como un aceite transparente. LC-MS (ES⁺) m/z 588,29 [M+H]. El éster se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 ml), y se trató con LiOH 1 M (0,513 ml, 0,513 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, y se purificó mediante RP-HPLC (Columna 30 X 100 XBridge a 55 ml/minuto; del 10 % al 100 % de MeCN en H₂O con regulador de NH₄OH al 0,1 % durante 8 minutos), para dar el ácido 3-[[{(3R,5R)-3-butil-7-(dimetil-amino)-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-metil}-amino]-pentanodioico, sal de bis-amonio (11,2 mg, 0,019 mmol, 36,7 % de rendimiento), como un sólido blanco: ¹H

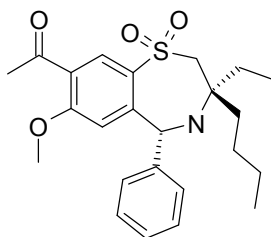
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,75 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 0,94 - 1,29 (m, 4 H), 1,31 - 1,52 (m, 2 H), 1,65 - 1,82 (m, 1 H), 1,66 - 1,83 (m, 1 H), 1,96 - 2,15 (m, 1 H), 2,26 - 2,40 (m, 4 H), 2,47 (s, 6 H), 2,60 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,06 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 3,16 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,52 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 5,88 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 4 H), 7,94 (s, 1 H) (protones de ácido no observados); LC-MS (ES⁻) m/z 558,3 [M-1]. LC-MS (ES⁺) m/z 560,2 [M+H].

Ejemplo 70: Ácido 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-carbonil)-amino)-pentanodioico

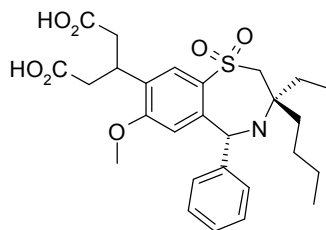


Al 3-(((3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-carbonil)-amino)-pentanodioato de dimetilo (Intermedio 47, 212 mg, 0,227 mmol) en una mezcla de 1:1:1 de metanol/agua/tetrahidrofurano (15 ml), se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (28,6 mg, 0,681 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró parcialmente bajo presión reducida. El residuo después se ajustó a un pH = 2 utilizando ácido clorhídrico 1 N, y se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC (Medio de la Columna: Gilson 845Z Prep. System; Sunfire C18 5 micrómetros, 30x150 milímetros; Método: del 10 al 100 % de MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0,05 % durante 10 minutos, 45 ml/minuto, λ = 220, 254 nanómetros), proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (61 mg, 95 % puro, 38 %) como una sal del ácido trifluoro-acético: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 - 8,55 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,24 - 7,55 (m, 5H), 6,17 - 6,28 (m, 1H), 5,86 - 6,05 (m, 1H), 4,46 - 4,63 (m, 1H), 3,47 - 3,70 (m, 4H), 3,06 - 3,20 (m, 1H), 2,52 - 2,61 (m, 4H), 1,97 - 2,23 (m, 1H), 1,66 - 1,88 (m, 1H), 1,34 - 1,61 (m, 2H), 0,95 - 1,34 (m, 4H), 0,68 - 0,89 (m, 6H); ES-LCMS m/z 561 (M+H)⁺.

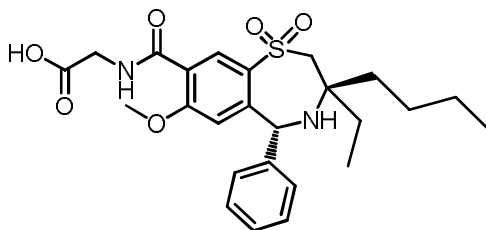
Ejemplo de referencia 71: 1-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-etanona



A una solución helada de 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-N-metil-N,7-bis-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxamida (Intermedio 44, 160 mg, 0,337 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió bromuro de metil-magnesio (0,337 ml, 1,011 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató con una solución saturada de clorhidrato de amonio, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por medio de cromatografía en SiO₂ (MeOH:DCM = 0:100 a 3:97) proporcionó el compuesto del título (78 mg, 94 % puro, 50 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,43 (s, 1H), 7,30 - 7,51 (m, 5H), 6,25 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,11 - 2,26 (m, J = 4,1 Hz, 1H), 1,77 - 1,93 (m, 1H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 1,01 - 1,35 (m, 5H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 430 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 72: Ácido 3-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-pentanodioico

Una mezcla del 2-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-1,1,3,3-propan-tetracarboxilato de tetraetilo (Intermedio 46, 120 mg, 0,167 mmol), y ácido clorhídrico al 37 % (3 ml) se agitó a reflujo durante 20 h. La LC-MS no mostró material de partida restante, pero en su lugar hubo una mezcla de tri-ácido y di-ácido. Se añadió ácido clorhídrico al 37 % adicional (3 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC (eluyendo con MeCN/agua con ácido trifluoro-acético al 0,05 %-H₂O y ácido trifluoro-acético al 0,05 %-MeCN) proporcionó el compuesto del título (76 mg, 95 % puro, 68 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,14 (s a, 2H), 7,78 (s a, 1H), 6,98 - 7,66 (m, 5H), 5,58 - 6,41 (m, 1H), 3,55 - 3,82 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,59 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 0,95 - 2,26 (m, 7H), 0,68 - 0,92 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 518 (*M*+H)⁺.

Ejemplo 73: Ácido 2-[(3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxamido]-acético

A una solución en dimetil-formamida del 1,1-dióxido del ácido (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-carboxílico (Intermedio 4, 0,025 g, 0,058 mmol), y clorhidrato de metil-éster de glicina (0,008 g, 0,064 mmol) a 0 °C, se le añadió HATU (0,024 g, 0,064 mmol), seguido por di-isopropil-etil-amina (0,009 g, 0,070 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos, y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se concentró hasta la mitad del volumen y se añadió agua (3 ml). El precipitante se filtró, se secó, y se utilizó sin mayor purificación. El material se disolvió en tetrahidrofurano (0,500 ml), y se añadió H₂O (0,250 ml), seguido por LiOH (0,007 g, 0,174 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se concentró al vacío. El residuo se pasó por cromatografía por medio de cromatografía en SiO₂ utilizando DCM/MeOH, para dar el compuesto del título en una pureza del 90 %: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,63 (s, 1 H), 7,38 - 7,58 (m, 5 H), 6,46 (s a, 1 H), 6,20 (s a, 1 H), 4,04 - 4,21 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,39 (s a, 1 H), 1,90 (s a, 1 H), 1,75 (s a, 1 H), 1,52 (s a, 1 H), 1,05 - 1,43 (m, 6 H), 0,94 (t, J = 7,46 Hz, 3 H), 0,84 (t, J = 6,98 Hz, 3 H); ES-LCMS *m/z* 489 (*M*+H)⁺.

Procedimiento para la determinación de la cristalinidad:

El análisis de calorimetría de exploración diferencial se llevó a cabo utilizando un TA Instruments Q1000 DSC. Una muestra se cargó en una bandeja de aluminio no herméticamente sellada y se exploró bajo purga de nitrógeno a 10 °C/minuto. El análisis termogravimétrico se llevó a cabo utilizando un TA instruments Q5000 TGA. La muestra se cargó en una bandeja de platino, y se exploró desde la temperatura ambiente hasta pasando el establecimiento de la descomposición a 10 °C/minuto.

Una muestra del Ejemplo 26 cristalino final a partir del Procedimiento 3, exhibió un establecimiento de la descomposición a aproximadamente 207 °C. El análisis termogravimétrico (TGA) confirmó que la endoterma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se debió a la descomposición en lugar de deberse a la verdadera fusión. No se observó ninguna pérdida de peso significativa (menor del 0,5 % en peso/peso) antes de la descomposición mediante el análisis termogravimétrico (TGA).

Una muestra del Ejemplo 26 cristalino final a partir del Procedimiento 3 tuvo picos de difracción significativos in el patrón de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) en valores en grados dos-Theta y espacio-d en Angstroms entre paréntesis, de 4,9 (18), 5,3 (17), 9,8 (9,0), 12,0 (7,4), 13,2 (6,7), 18,5 (4,8), 19,8 (4,5), 21,1 (4,2).

Se obtuvo una exploración de difracción en polvo de rayos-X llenando un capilar de vidrio de 1 milímetro con la muestra. La exploración de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) se recolectó utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD equipado con un tubo de rayos-X de cobre, un espejo elíptico de rayo incidente, y un detector PANalytical X'celerator. Se utilizó polvo de sílica (NIST 640b) como un estándar interno para corregir, si es necesario, los errores 2-Theta experimentales. En adición, se comparó una exploración negativa de ángulo bajo

de rango corto con aquélla de una exploración positiva de ángulo bajo de rango corto, para estimar el error en dos-Theta para los picos de difracción observados más bajos (cerca de 5 grados dos-Theta), así como para verificar que el capilar quedaba apropiadamente alineado en el haz de rayos-X. Los datos de difracción se recolectaron desde 3,5 hasta 90 grados dos-Theta. Se recolectó una exploración separada de un capilar llenado con la muestra pura (sin estándar interno), desde 3,5 hasta 50 grados dos-Theta.

Procedimiento para la determinación de la inhibición del iBAT humano:

En preparación para la medición de la absorción de ácido biliar en las células que expresan el co-transportador de ácido biliar ileal (iBAT), las células HEK293 se cultivaron en DMEM/F12 complementado con suero bovino fetal al 10 %. Veinticuatro horas antes de ejecutar un experimento, las células se cosecharon cuando llegaron a una confluencia del 80 al 90 %. Las células se sembraron en placas recubiertas con poli-d-lisina a 50,000 células por pozo, y se añadió el virus Bacmam de iBAT humano, de tal manera que cada pozo contuviera $3,67 \times 10^6$ pfu (73,4 pfu/célula). Cada placa de ensayo se cubrió con Breathe Easy Seal y se colocó en una incubadora durante 24 horas, para permitir la expresión del transportador.

En el día del experimento de absorción, se añadió HEPES 10 mM a la Solución de Sal Balanceada de Hank, y el pH se ajustó a 7,4 con TRIS (HBSSH). El regulador de ensayo se preparó mediante la adición de [3 H]-taurocolato 100 pM y taurocolato frío 10 μ M al HBSSH a temperatura ambiente. Se preparó un regulador de lavado separado mediante la adición de taurocolato frío 10 μ M al HBSSH (aproximadamente 30 ml por placa de ensayo), y se colocó sobre hielo. Utilizando sulfóxido de dimetilo al 100 %, se prepararon las curvas de dilución triple de 8 puntos para cada compuesto de prueba, empezando en 200 μ M. De una manera similar, se preparó una curva de respuesta a la dosis de 8 puntos del compuesto de control de [1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7,8-bis-(metiloxi)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (Brieaddy, L.E. Documento WO9605188, 1996)] empezando en 1,8 mM. Las placas de fármaco se crearon mediante la adición de 3 microlitros de cada concentración en una placa de fondo en V de 96 pozos, y después se diluyeron a 60 veces con 177 microlitros de regulador de ensayo. Las placas se removieron de la incubadora, y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. El medio se aspiró, y los pozos se lavaron una vez con 300 microlitros de HBSSH. Se añadieron 50 microlitros de cada concentración de la curva de respuesta a la dosis por triplicado mediante la columna hacia las placas de ensayo, reservando la columna 10 para el control (regulador de ensayo + sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 1,67 %), y las columnas 11 y 12 para el compuesto de control. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 90 minutos, y entonces las placas se aspiraron, y luego se lavaron 1 vez con 300 microlitros de regulador de lavado. Se añadieron 220 microlitros de Microscint 20 a cada pozo, y las placas se sellaron. La cantidad de [3 H]-taurocolato en el lisado celular se cuantificó utilizando un contador de centelleo de microplacas al día siguiente.

El porcentaje de inhibición de absorción se determinó utilizando la siguiente fórmula en cada concentración de fármaco: $100 \times (1 - ((T1 - C2) / (C1 - C2)))$; en donde T1 es el cpm promedio para el compuesto de prueba, C1 es el cpm promedio observado en ausencia de cualquier inhibidor agregado, y C2 es el cpm promedio observado en la presencia de una sustancia conocida por provocar la inhibición de absorción del 100 % (compuesto de control 30 μ M). Las IC_{50} s se pueden generar utilizando la fórmula, $y = (V_{max} \times x^n) / (K^n + x^n)$.

Los compuestos de la invención se probaron en el ensayo anterior, y los resultados se resumen en seguida, en donde cada número es un promedio de cuando menos 2 puntos de datos.

Compuesto	iBAT IC_{50} (nM)
Ejemplo 1	32
Ejemplo 2	11
Ejemplo 3	2
Ejemplo 4	2540
Ejemplo 5	4
Ejemplo 6	23
Ejemplo 7	145
Ejemplo 8	73
Ejemplo 9	3

(continuación)

Compuesto	iBAT IC₅₀ (nM)
Ejemplo 10	17
Ejemplo 11	20
Ejemplo 12	68
Ejemplo 13	167
Ejemplo 14	276
Ejemplo 15	504
Ejemplo 16	731
Ejemplo 17	3330
Ejemplo 18	728
Ejemplo 19	622
Ejemplo 20	4
Ejemplo 21	51
Ejemplo 22	2440
Ejemplo 23	2
Ejemplo 24	73
Ejemplo 25	6
Ejemplo 26	43
Ejemplo 27	47
Ejemplo 28	55
Ejemplo 29	367
Ejemplo 30	1287
Ejemplo 31	407
Ejemplo 32	190
Ejemplo 33	2698
Ejemplo 34	2790
Ejemplo 35	54
Ejemplo 36	365
Ejemplo 37	9
Ejemplo 38	249

(continuación)

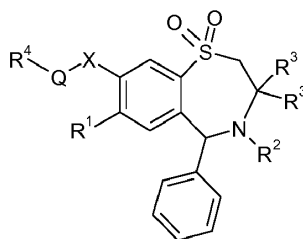
Compuesto	iBAT IC₅₀ (nM)
Ejemplo 39	619
Ejemplo 40	4670
Ejemplo 41	3330
Ejemplo 42	128
Ejemplo 43	7679
Ejemplo 44	648
Ejemplo 45	1950
Ejemplo 46	2
Ejemplo 47	13
Ejemplo 48	17
Ejemplo 49	41
Ejemplo 50	51
Ejemplo 51	51
Ejemplo 52	59
Ejemplo 53	67
Ejemplo 54	124
Ejemplo 55	131
Ejemplo 56	425
Ejemplo 57	751
Ejemplo 58	1458
Ejemplo 59	3326
Ejemplo 60	3330
Ejemplo 61	3360
Ejemplo 62	3900
Ejemplo 63	8992
Ejemplo 64	6
Ejemplo 65	337
Ejemplo 66	21
Ejemplo 67	52

(continuación)

Compuesto	iBAT IC₅₀ (nM)
Ejemplo 68	1
Ejemplo 69	19
Ejemplo 70	100
Ejemplo 71	100
Ejemplo 72	>3000
Ejemplo 73	No probado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Formula I



I

en la que R¹ es H, Cl, Br, N(CH₃)₂ o metoxi;

R² es H o OH;

cada R³ es independientemente alquilo C₁-₆;

X es CH₂, C(O) o CH=CH;

Q es alquilo C₀-₆;

R⁴ es NR⁵R⁵; en la que un R⁵ es H y el otro es CH₂CO₂H, CH₂SO₃H, CH₂CH₂SO₃H o CH(R⁷)alquil C₀-₁CO₂H.

R⁷ es alquilo C₀-₆CO₂H, alquil C₀-₆OH, alquil C₀-₆SO₃H o alquil C₀-₆PO₃H₂

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es metoxi.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R² es H.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que X es CH₂.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que X es C(O).

6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que Q es alquilo C₀-₂.

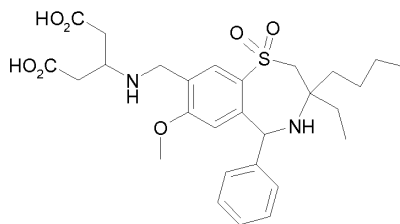
7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que Q es un alquilo C₀ (es decir, está ausente).

8. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que cada R³ es independientemente alquilo C₂-₄.

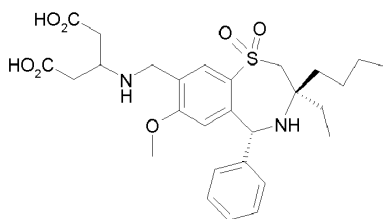
9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que cada R³ es independientemente etilo o n-butilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R⁷ es alquil C₀-₁CO₂H o alquil C₀-₂SO₃H.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que dicho compuesto es cristalino.

14. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con las reivindicaciones 1-14.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno metabólico en un ser humano.
- 5 17. Un compuesto o sal, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno metabólico en un ser humano.
18. El uso de un compuesto o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho trastorno metabólico es diabetes mellitus (Tipo I y Tipo II) u obesidad.
19. Un compuesto o sal, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en terapia.
- 10 20. El uso de un compuesto o sal, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno metabólico en un ser humano.