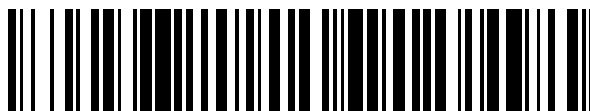


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 591**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 243/18 (2006.01)

C07D 243/26 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2013** **PCT/US2013/060790**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014** **WO2014047372**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2013** **E 13770806 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016** **EP 2897945**

54 Título: **Compuestos de bis(fluoroalquil)-1,4-benzodiazepinona como inhibidores de Notch**

30 Prioridad:

21.09.2012 US 201261703912 P

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

19.06.2017

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

GAVAI, ASHVINIKUMAR V.;
DELUCCA, GEORGE V.;
O'MALLEY, DANIEL;
GILL, PATRICE;
QUESNELLE, CLAUDE A.;
FINK, BRIAN E.;
ZHAO, YUFEN y
LEE, FRANCIS Y.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 617 591 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de bis(fluroalquil)-1,4-benzodiazepinona como inhibidores de Notch

- 5 La presente invención se refiere, en general, a compuestos de benzodiazepinona útiles como inhibidores de Notch. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención que es útil para el tratamiento de afecciones relacionadas con la vía de Notch, tales como el cáncer y otras enfermedades proliferativas.
- 10 La señalización de Notch se ha implicado en diversos procesos celulares, tales como la especificación del destino celular, la diferenciación, la proliferación, la apoptosis y la angiogénesis. (Bray, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7:678-689 (2006); Fortini, *Developmental Cell* 16:633-647 (2009)). Las proteínas Notch son moléculas transmembrana heterodiméricas de un solo paso. La familia Notch incluye 4 receptores, NOTCH 1-4, que se activan tras la fijación a ligandos de la familia DSL (de tipo Delta 1, 3, 4 y Jagged 1 y 2).
- 15 La activación y la maduración de NOTCH requiere de una serie de etapas de procesamiento, incluida una etapa de escisión proteolítica mediada por gamma secretasa, un complejo de múltiples proteínas que contiene Presenilina 1 o Presenilina 2, nicastrina, APH1 y PEN2. Una vez que NOTCH se escinde, el dominio intracelular de NOTCH (NICD) se libera de la membrana. El NICD liberado se transloca al núcleo, donde funciona como un activador transcripcional junto con los miembros de la familia CSL (RBPSUH, "supresor de hairless" y LAG1). Los genes diana de NOTCH incluyen miembros de la familia HES, tales como HES-1. HES-1 funciona como un represor transcripcional de genes, tales como HERP1 (también conocido como HEY2), HERP2 (también conocido como HEY1) y HATH1 (también conocido como ATOH1).
- 20 La activación anómala de la vía de Notch contribuye a la oncogénesis. La activación de la señalización de Notch se ha implicado en la patogenia de diversos tumores sólidos, que incluyen el de ovario, páncreas y mama y tumores hemáticos, tales como leucemias, linfomas y mieloma múltiple. La función de la inhibición de Notch y su utilidad en el tratamiento de diversos tumores sólidos y hemáticos se describen en Miele, L. et al., *Current Cancer Drug Targets*, 6:313-323 (2006); Bolos, V. et al., *Endocrine Reviews*, 28:339-363 (2007); Shih, I-M. et al., *Cancer Research*, 67:1879-1882 (2007); Yamaguchi, N. et al., *Cancer Research*, 68:1881-1888 (2008); Miele, L., *Expert Review Anticancer Therapy*, 8:1197-1201 (2008); Purow, B., *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 10:154-160 (2009); Nefedova y. et al., *Drug Resistance Updates*, 11:210-218 (2008); Dufraine, J. et al., *Oncogene*, 27:5132-5137 (2008); y Jun, H.T. et al., *Drug Development Research*, 69:319-328 (2008).
- 30 Todavía existe una necesidad de compuestos que sean útiles como inhibidores de Notch y que tengan una estabilidad metabólica suficiente para proporcionar niveles eficaces de exposición al fármaco. Además, todavía existe una necesidad de compuestos útiles como inhibidores de Notch que se puedan administrar al paciente por vía oral o intravenosa.
- 40 La patente de los EE.UU. N.º 7,053,084 B1 desvela compuestos de succinilamino benzodiazepina útiles para tratar trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Alzheimer. La referencia desvela que estos compuestos de succinilamino benzodiazepina inhiben la actividad gamma secretasa y el procesamiento de la proteína precursora de amiloide ligada a la formación de depósitos neurológicos de proteína amiloide.

- 45 Los solicitantes han descubierto compuestos potentes que tienen actividad como inhibidores de Notch y suficiente estabilidad metabólica para proporcionar niveles eficaces de exposición al fármaco tras la administración oral o intravenosa. Estos compuestos se proporcionan por ser útiles como compuestos farmacéuticos con valores deseables de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad, que son importantes para su capacidad farmacológica.

50

Síntesis de la invención

- La presente invención satisface la necesidad anterior, dado que proporciona compuestos de bis(fluroalquil)1,4-benzodiazepinona que son útiles como inhibidores selectivos de la vía de señalización de Notch, incluyendo los profármacos de los mismos identificados en el presente documento.

55

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable; y al menos un compuesto de Fórmula (I).

- 60 La presente invención también proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociados a la actividad del receptor Notch, en un paciente mamífero.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de Fórmula (I).

- 65 La presente invención también proporciona los compuestos de Fórmula (I) para su uso en terapia.

La presente invención también desvela el uso de los compuestos de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de Fórmula (I) y las composiciones que comprenden los compuestos se pueden usar para el tratamiento, la prevención o la curación de diversas afecciones relacionadas con el receptor Notch. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para el tratamiento, la prevención o la ralentización de la progresión de enfermedades o trastornos en diversas áreas terapéuticas, tales como el cáncer.

Se expondrán en forma amplia estas y otras características de la invención a medida que avanza la divulgación.

Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra con referencia a los dibujos adjuntos que se describen a continuación.

La Figura 1 muestra la eficacia antitumoral del Ejemplo 1 contra la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T humana TALL1. Las dosis se administraron por vía oral en los días indicados con (↑); vía oral, cada día x 10. Cada símbolo representa la carga tumoral mediana de un grupo de 8 ratones. (●) Control; (◇) Ejemplo 1, 0,625 mg/kg/adm; (■) Ejemplo 1, 1,25 mg/kg/adm; (□) Ejemplo 1, 2,5 mg/kg/adm; (▲) Ejemplo 1, 10 mg/kg.

La Figura 2 muestra la eficacia antitumoral del Ejemplo 1 en el carcinoma de mama humano MDA-MB-157. Las dosis se administraron por vía oral en los días indicados con (↑); vía oral, dos veces al día x 15 (10 días de administración; 2 días de reposo; 5 días de administración). Cada símbolo representa la carga tumoral mediana de un grupo de 8 ratones. (●) Control; (◆) Ejemplo 1, 2,5 mg/kg/adm, dos veces al día; (□) Ejemplo 1, 5 mg/kg/adm, dos veces al día; (▲) Ejemplo 1, 7,5 mg/kg/adm, dos veces al día.

La Figura 3 muestra la eficacia antitumoral del Ejemplo 1 en el carcinoma de mama humano MDA-MB-157. Las dosis se administraron por vía oral en los días indicados con (↑); vía oral, cada día x 15 (10 días de administración; 2 días de reposo; 5 días de administración). Cada símbolo representa la carga tumoral mediana de un grupo de 8 ratones. (●) Control; (◇) Ejemplo 1, 5 mg/kg/adm, cada día; (▲) Ejemplo 1, 10 mg/kg/adm, cada día; (□) Ejemplo 1, 20 mg/kg/adm, cada día.

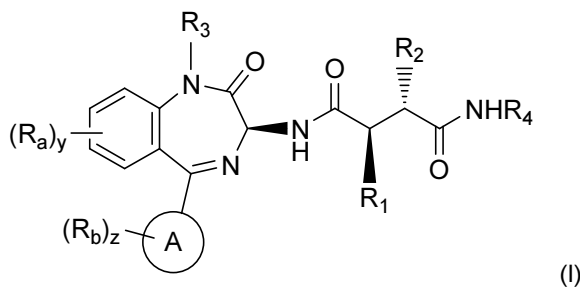
La Figura 4 muestra la eficacia antitumoral del Ejemplo 3 contra la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T humana TALL1. Las dosis se administraron por vía oral en los días indicados con (↑); vía oral, cada día x 10. Cada símbolo representa la carga tumoral mediana de un grupo de 8 ratones. (●) Control; (◇) Ejemplo 1, 0,625 mg/kg/adm; (■) Ejemplo 1, 1,25 mg/kg/adm; (□) Ejemplo 1, 2,5 mg/kg/adm; (▲) Ejemplo 1, 10 mg/kg.

La Figura 5 muestra la eficacia antitumoral del Ejemplo 1 en el carcinoma de mama triple negativo humano HCC-1599 con translocación de Notch 1. Las dosis se administraron por vía oral en los días indicados con (↑); vía oral, cada día x 15 (10 días de administración; 2 días de reposo; 5 días de administración). Cada símbolo representa la carga tumoral mediana de un grupo de 8 ratones. (●) Control; (◆) Ejemplo 1, 5 mg/kg/adm, cada día; (□) Ejemplo 1, 10 mg/kg/adm, cada día; (▲) Ejemplo 1, 20 mg/kg/adm, cada día.

La Figura 6 muestra la eficacia antitumoral sinérgica mediante la quimioterapia combinada con el Ejemplo 1 y Paclitaxel en el carcinoma de mama humano MDA-MB-468. Cada símbolo representa la carga tumoral mediana de un grupo de 8 ratones. (●) Control; (◆) Paclitaxel, 12 mg/kg/adm, cada 7 días x 3, IV; (□) Ejemplo 1, 2,5 mg/kg/adm, vía oral, dos veces al día x 15 (10 días de administración; 2 días de reposo; 5 días de administración); (■) Ejemplo 1, 5 mg/kg/adm, vía oral, dos veces al día x 15 (10 días de administración; 2 días de reposo; 5 días de administración); (▲) combinación de Paclitaxel y Ejemplo 1, 2,5 mg/kg/adm; (△) combinación de Paclitaxel y Ejemplo 1, 5 mg/kg/adm.

Descripción detallada

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I):

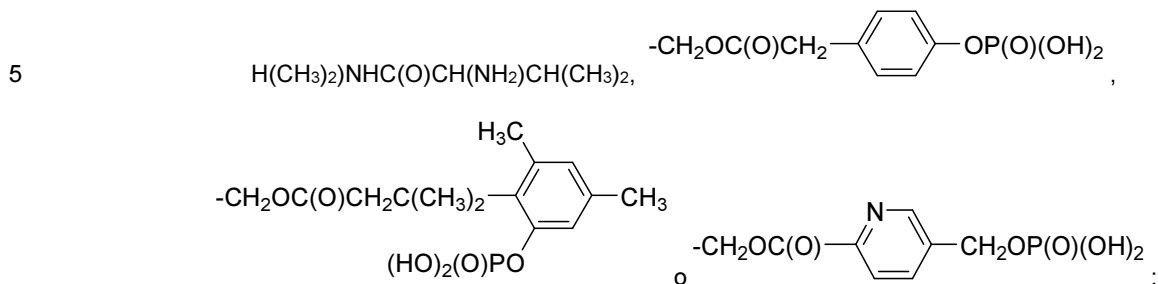


y/o al menos una sal del mismo; en la que:

R₁ es -CH₂CH₂CF₃;
 R₂ es -CH₂CH₂CF₃ o -CH₂CH₂CH₂CF₃;
 R₃ es H, -CH₃ o R_x;

R₄ es H o R_y;

R_x es -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH((C



R_y es -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH, -SCH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃ o -SCH₂CH(NH₂)C(O)OC(CH₃)₃;

10 El anillo A es fenilo o piridinilo;

cada R_a es independientemente Cl, alquilo C₁₋₃, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃ y/u -O(ciclopropilo);

cada R_b es independientemente F, Cl, -CH₃, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropilo y/u -OCH₃;

y es cero, 1 o 2; y

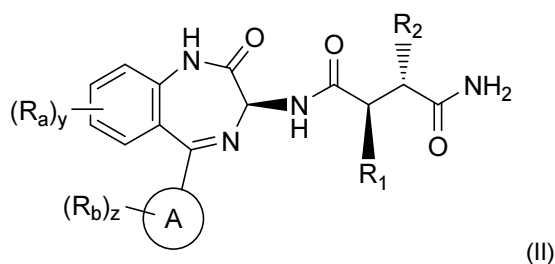
z es cero, 1 o 2;

15 a condición de que si el anillo A es fenilo y z es cero, entonces y es 1 o 2 y al menos un R_a es alquilo C₁₋₃, -CF₃, ciclopropilo u -O(ciclopropilo);

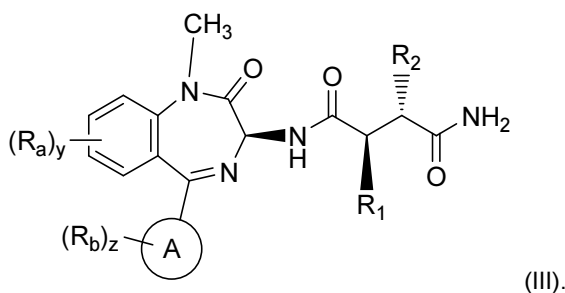
a condición de que si R₃ es R_x, entonces R₄ es H; y

a condición de que si R₄ es R_y, entonces R₃ es H o -CH₃.

20 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I), en el que R₃ es H o -CH₃; R₄ es H; y R₁, R₂, el anillo A, R_a, R_b y y z se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye los compuestos de Fórmula (II), en los que R₃ es H y R₄ es H:



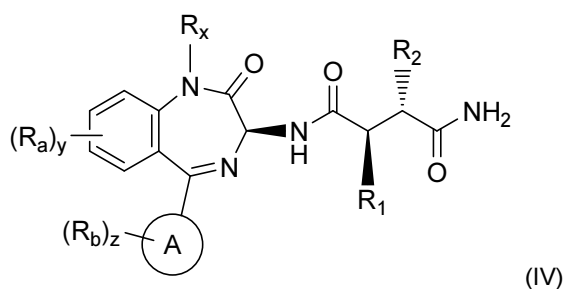
25 y los compuestos de Fórmula (III), en los que R₃ es -CH₃ y R₄ es H:



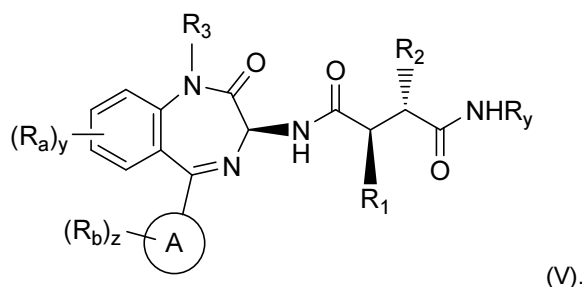
30 Los compuestos de Fórmula (II) y la Formula (III) son útiles como inhibidores selectivos de la vía de señalización de Notch.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que (i) R₃ es R_x y R₄ es H; o (ii) R₄ es R_y y R₃ es H o -CH₃; y R₁, R₂, el anillo A, R_a, R_b, R_x, R_y y y z se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye los compuestos de Fórmula (IV), en los que R₃ es R_x y R₄ es H:

35



y los compuestos de Fórmula (V), en los que R_4 es R_y y R_3 es H o $-CH_3$:



5

Los compuestos de la presente realización son útiles como profármacos de los compuestos de Fórmula (II) y Fórmula (III).

10 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (IV) y/o al menos una sal del mismo, en el que R_3 es R_x y R_4 es H; y R_1 , R_2 , R_x , el anillo A, R_a , R_b y y y z se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que el anillo A es fenilo. Los compuestos de la presente realización son útiles como profármacos de los compuestos de Fórmula (II) y Fórmula (III).

15 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (V) y/o al menos una sal del mismo, en el que R_4 es R_y y R_3 es H o $-CH_3$; y R_1 , R_2 , R_y , el anillo A, R_a , R_b y y y z se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R_3 es H y el anillo A es fenilo. Esta realización también incluye compuestos en los que R_3 es $-CH_3$ y el anillo A es fenilo. Los compuestos de la presente realización son útiles como profármacos de los compuestos de Fórmula (II) y Fórmula (III).

20

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que el anillo A es fenilo; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_x , R_y , R_a , R_b y y y z se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R_3 es H. Esta realización también incluye compuestos en los que R_3 es H y z es 1 o 2.

25 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I), en el que el anillo A es fenilo; R_3 es H o CH_3 ; R_4 es H; y R_1 , R_2 , R_a , R_b y y y z se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R_3 es H. Esta realización también incluye compuestos en los que R_3 es H y z es 1 o 2.

30 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que R_2 es $-CH_2CH_2CF_3$; y R_1 , R_3 , R_4 , el anillo A, R_x , R_y , R_a , R_b y y y z se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que el anillo A es fenilo. Esta realización también incluye compuestos en los que z es 1 o 2.

35 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que R_2 es $-CH_2CH_2CH_2CF_3$; y R_1 , R_3 , R_4 , el anillo A, R_a , R_b y y y z se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que el anillo A es fenilo. Esta realización también incluye compuestos en los que z es 1 o 2.

40 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que el anillo A es piridinilo; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_a , R_b y y y z se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R_3 es H. Esta realización también incluye compuestos en los que R_3 es H y z es 1 o 2.

40

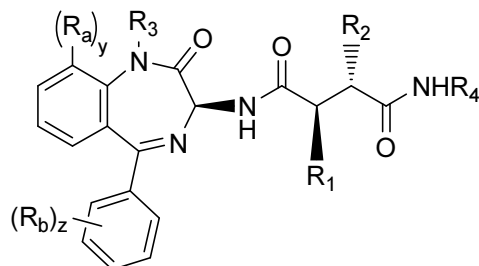
Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que R_2 es $-CH_2CH_2CF_3$; el anillo A es fenilo; R_a es alquilo C_{1-3} o $-CH_2OH$; cada R_b es independientemente F y/o Cl; y y es 1; z es 1 o 2; y R_1 , R_3 y R_4 se definen en el primer aspecto.

45 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que y es 1, z es 1 o 2 y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , el anillo A, R_a y R_b se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que el anillo A es fenilo. Esta realización también incluye compuestos en los que el anillo A es

fenilo y z es 1.

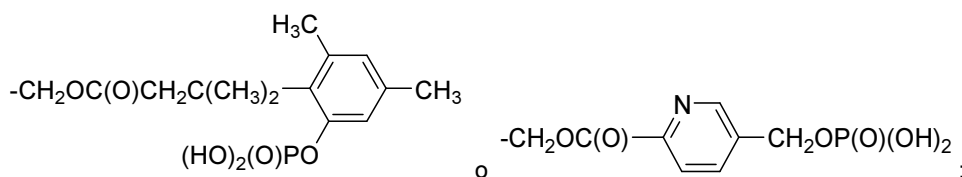
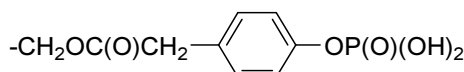
Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, que tiene la estructura:

5



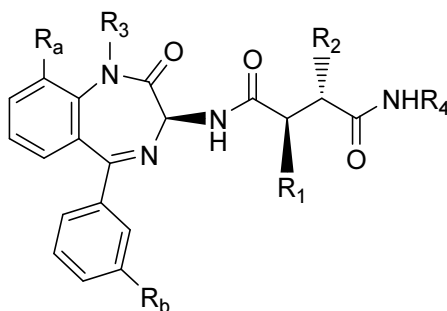
en la que:

10 R₁ es -CH₂CH₂CF₃;
R₂ es -CH₂CH₂CF₃ o -CH₂CH₂CH₂CF₃;
R₃ es H, -CH₃ o R_x;
R₄ es H o R_y;
R_x es: -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂,
15 -CH₂OC(O)CH((CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂,



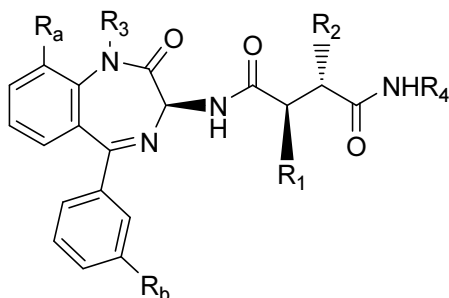
20 R_y es: -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH, -SCH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃ o -SCH₂CH(NH₂)C(O)OC(CH₃)₃;
R_a es Cl, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃ u -O(ciclopropilo); cada R_b es independientemente
F, Cl, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropilo y/u -OCH₃;
y es cero o 1;
25 z es cero, 1 o 2;
a condición de que si z es cero, entonces y es 1 y R_a es -CH₃, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropilo u -O(ciclopropilo). En la
presente realización se incluyen compuestos en los que y es 1; y z es cero, 1 o 2. Esta realización también
incluye compuestos en los que y es 1 y z es 1.

30 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, que tiene la estructura:



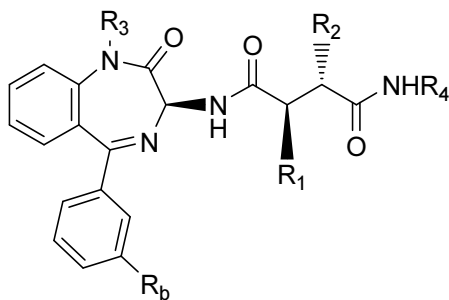
35 en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R_a y R_b se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R_a es Cl, -CH₂OH o alquilo C₁₋₃ y R_b es F, Cl, -CH₃, -CF₃, ciclopropilo u -OCH₃. Esta realización también incluye compuestos en los que R_a es metilo y R_b es F, Cl o CF₃.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, que tiene la estructura:



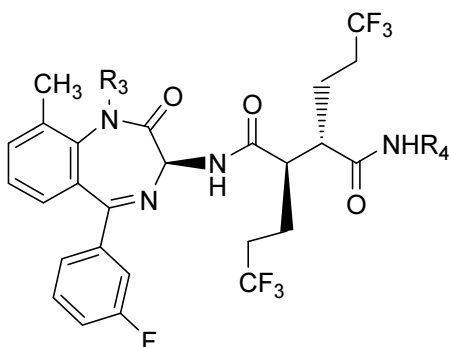
- 5 en la que R_a es alquilo C_{1-3} ; R_b es F o Cl; y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R_2 es $-CH_2CH_2CF_3$. Esta realización también incluye compuestos en los que R_2 es $-CH_2CH_2CF_3$, R_a es metilo y R_b es F o Cl.

- 10 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, que tiene la estructura:



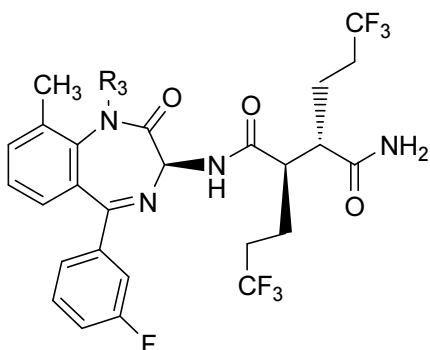
- 15 en la que y es cero y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_b se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R_b es $-CH_3$, $-CH_2OH$ u $-OCH_3$. Esta realización también incluye compuestos en los que R_3 es H o $-CH_3$ y R_4 es H.

- 20 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, que tiene la estructura:



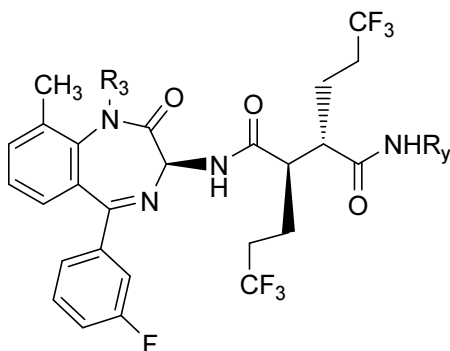
- 25 en la que R_3 y R_4 se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R_3 es H o $-CH_3$ y R_4 es H.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, que tiene la estructura:



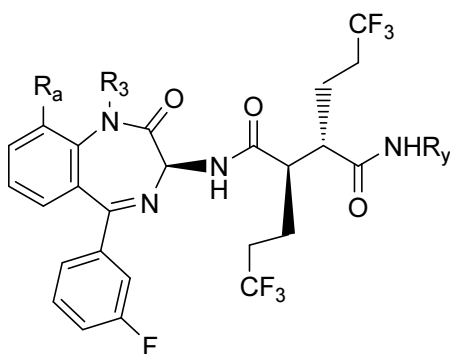
en la que R₃ es H, -CH₃ o R_x, en la que R_x se define en el primer aspecto. Esta realización también incluye compuestos en los que R₃ es R_x.

- 5 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, que tiene la estructura:



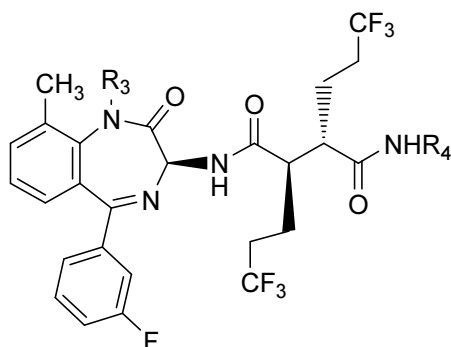
- 10 en la que R₃ es H o -CH₃ y R_y se define en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R₃ es H. Esta realización también incluye compuestos en los que R₃ es -CH₃.

- 15 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, que tiene la estructura:



- 20 en la que R_a es -CH₃ o -CH₂OH; R₃ es H o -CH₃ y R_y se define en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R₃ es H. Esta realización también incluye compuestos en los que R₃ es -CH₃.

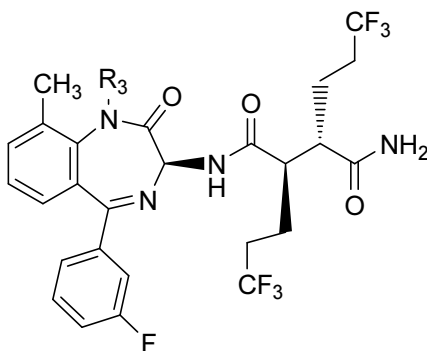
Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal del mismo, que tiene la estructura:



en la que R_3 es H o R_x ; R_4 es H o R_y ; a condición de que si R_3 es R_x , entonces R_4 es H; y a condición de que si R_4 es R_y , entonces R_3 es H; y en la que R_x y R_y se definen en el primer aspecto.

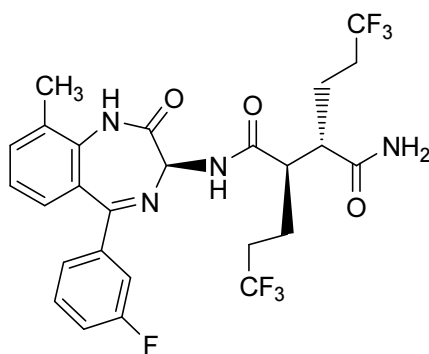
5

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura:



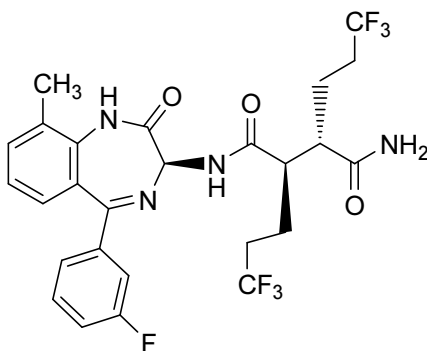
10 en la que R_3 es H o $-CH_3$.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura:

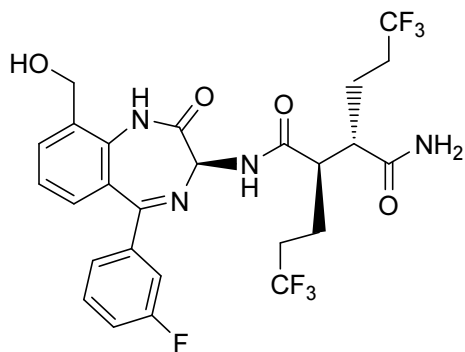


15

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura:

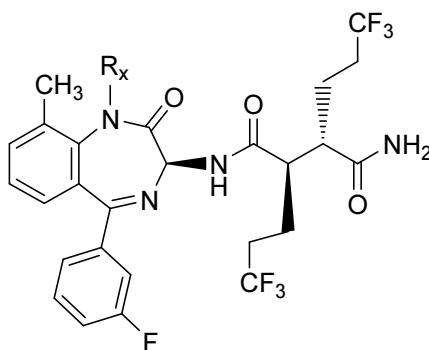


o un compuesto de Fórmula (I) que tiene una estructura:



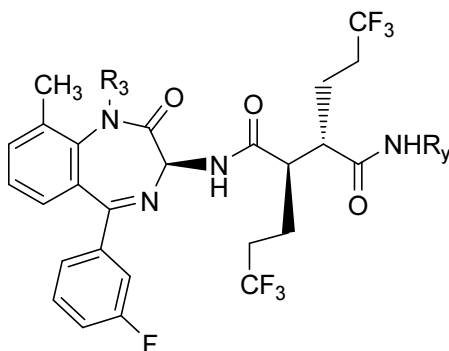
5 o cualquier mezcla de los dos compuestos.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal del mismo, que tiene la estructura:



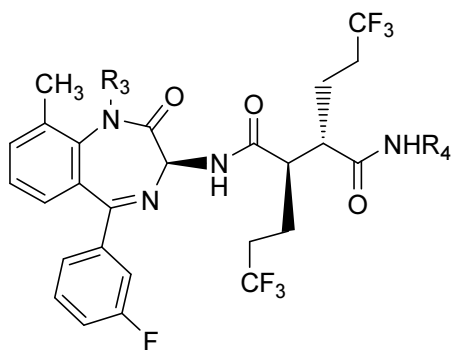
10 en la que R_x se define en el primer aspecto.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal del mismo, que tiene la estructura:

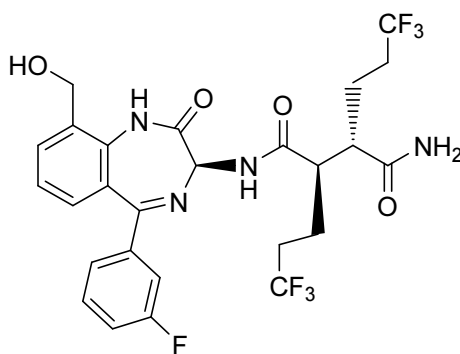


15 en la que R_3 es H o $-CH_3$; y R_y se define en el primer aspecto.

20 Una realización proporciona una composición que comprende: (i) al menos un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura:

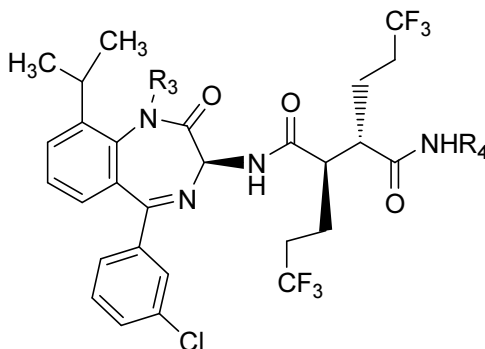


y/o una sal del mismo; (ii) un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura:



o (iii) una mezcla de (i) y (ii); en la que R_3 es H o R_x ; R_4 es H o R_y ; a condición de que si R_3 es R_x , entonces R_4 es H; y a condición de que si R_4 es R_y , entonces R_3 es H; y en la que R_x y R_y se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal del mismo, que tiene la estructura:



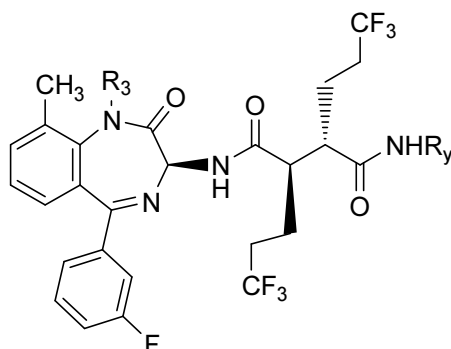
en la que R_3 es H o R_x ; R_4 es H o R_y ; a condición de que si R_3 es R_x , entonces R_4 es H; y a condición de que si R_4 es R_y , entonces R_3 es H; y en la que R_x y R_y se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R_3 es H o $-CH_3$; y R_4 es H. Esta realización también incluye compuestos en los que R_3 es H y R_4 es H.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , el anillo A, R_a , R_b y z se definen en el primer aspecto y a condición de que si el anillo A es fenilo y z es cero, entonces y es 1 o 2 y al menos un R_a es metilo, isopropilo, $-CH_2OH$, ciclopropilo y/u $-O(ciclopropilo)$.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que R_3 es H; y R_1 , R_2 , R_4 , R_a , R_b y z se definen en el primer aspecto. Esta realización incluye compuestos en los que R_3 es deuterio (D) o tritio (T). Esta realización también incluye compuestos en los que R_2 es $-CH_2CH_2CF_3$.

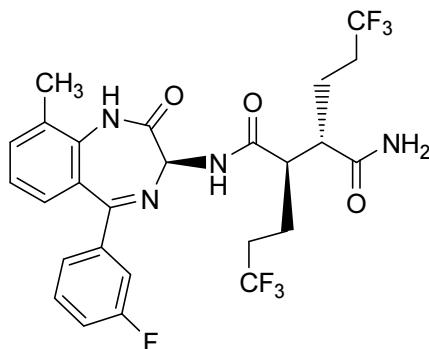
Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que R_3 es $-CH_3$; y R_1 , R_2 , R_4 , R_a , R_b y z se definen en el primer aspecto. R_3 incluye grupos metilo en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen de manera isotópica con deuterio (D) y/o tritio (T). En un ejemplo de la presente realización, R_3 es $-CD_3$. Esta realización también incluye compuestos en los que R_2 es $-CH_2CH_2CF_3$.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, en el que R₁, R₂, R₃, R₄, el anillo A, R_a, R_b y y z se definen en el primer aspecto, a condición de que el compuesto de Fórmula (I) o la sal del mismo no sean:



5

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) en donde R₃ es H o -CH₃; R₄ es H; R₁, R₂, el anillo A, R_a, R_b y y z se definen en el primer aspecto, a condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea:



10

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre: (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (1); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (2); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (3); (2R,3S)-N-(9-cloro-5-(3,4-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (4); (2R,3S)-N-(9-cloro-5-(3,5-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (5); (2R,3S)-N-((3S)-9-etil-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (6); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (7); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (8); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-9-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (9); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3,5-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (10); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-9-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (11); (2R,3S)-N-((3S)-9-isopropil-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (12); (2R,3S)-N-((3S)-9-isopropil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (13); (2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (14); (2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (15); (2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (16); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (17); (2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (18); (2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (19); (2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (20); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (21); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (22); (2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (23); (2R,3S)-N-((3S)-9-ciclopropil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (24); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-ciclopropilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-

benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (25); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (26); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-clorofenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (27); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (28);
 5 (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (29); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (30); (2R,3S)-N-((3S)-5-(2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (31); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (32); (2R,3S)-N-((3S)-9-metoxi-2-oxo-5-(5-(trifluorometil)-2-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (33);
 10 (2R,3S)-N-((3S)-5-(5-cloro-2-piridinil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (34); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (35); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (36); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (37); L-valinato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (38); L-alaninato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (39); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteína (40); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteinato de *terc*-butilo (41); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteinato de metilo (42); (4-(fosfonooxi)fenil)acetato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (43); L-valil-L-valinato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (44);
 25 y sales de los mismos.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre: (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (1); L-valinato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (38); L-alaninato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (39); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteína (40); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteinato de *terc*-butilo (41); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteinato de metilo (42); (4-(fosfonooxi)fenil)acetato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (43); L-valil-L-valinato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (44);
 30 y sales de los mismos.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I), en el que R₃ es H o -CH₃; y R₄ es H; en el que el compuesto de Fórmula (I) tiene un valor de semivida metabólica de al menos 45 minutos, medido en el ensayo de semivida de estabilidad metabólica humana que se describe en el presente documento.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I), en el que R₃ es H o -CH₃; y R₄ es H; en el que el compuesto de Fórmula (I) tiene un valor de semivida metabólica de al menos 60 minutos, medido en el ensayo de semivida de estabilidad metabólica humana que se describe en el presente documento.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I), en el que R₃ es H o -CH₃; y R₄ es H; en el que el compuesto de Fórmula (I) tiene un valor de semivida metabólica de al menos 70 minutos, medido en el ensayo de semivida de estabilidad metabólica humana que se describe en el presente documento.

La presente invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o realizaciones de la invención expuestas en el presente documento. Cabe destacar que todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra realización, a fin de describir la adición de más realizaciones. También cabe destacar que cada elemento individual de las realizaciones tiene por objeto combinarse con cualquier otro elemento de cualquiera de las realizaciones para describir una realización adicional.

Definiciones

Las características y ventajas de la invención pueden comprenderlas con más facilidad los expertos en la materia mediante la lectura de la siguiente descripción detallada. Debe tenerse en cuenta que ciertas características de la invención que, a fin de que resulten más claras, se han descrito anteriormente y se describen a continuación en el

contexto de realizaciones separadas, también pueden combinarse para formar una sola realización. Por otra parte, diversas características de la invención que, a fin de expresar brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden combinar, a fin de formar subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como de ejemplo o de preferencia tienen como objetivo ser ilustrativas y no limitantes.

A menos que, en el presente documento, se establezca específicamente lo contrario, las referencias en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" puede referirse a uno o más de uno.

A menos que se indique lo contrario, debe asumirse que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene suficientes átomos de hidrógeno como para satisfacer las valencias.

Las definiciones que se establecen en el presente documento prevalecerán sobre las definiciones en cualquier otra patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en el presente documento como referencia.

A continuación, se enumeran definiciones sobre varios términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan en toda la memoria descriptiva (a menos que se limiten en momentos específicos) ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

En toda la memoria descriptiva, el experto en la materia puede elegir los grupos y sus sustituyentes, para proporcionar compuestos y porciones estables.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br o I.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de la cadena lineal o ramificada que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, *n*-propilo e *i*-propilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo), *n*-hexilo, 2-metilopentilo, 2-etilobutilo, 3-metilopentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparezcan números en superíndice después del símbolo "C", el superíndice define con mayor especificidad la cantidad de átomos de carbono que un grupo particular puede contener. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₃" indica grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, los materiales, las composiciones y/o las formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto de la invención pretende incluir la referencia a una o más sales del mismo. La expresión "sal o sales" indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases orgánicas y/o inorgánicas. Además, la expresión "sal o sales" puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene una porción básica, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol y una porción ácida, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, sales no tóxicas fisiológicamente aceptables), por ejemplo, sales de metal y de amina aceptables en las que el catión no contribuye sustancialmente a la toxicidad ni a la actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales también pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que se pueden usar durante la preparación y, por ello, están contempladas dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso y la posterior liofilización.

Las sales de adición ácida de ejemplo incluyen acetatos (tales como los que se forman con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno) yodhidratos, maleatos (formados con ácido maleico), 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los que se forman con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los que se mencionan en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

Las sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcali, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como trietilaminas, tales como trietilamina, procaina, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilen-diamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, dicitlohexilamina o aminas y sales similares farmacéuticamente aceptables con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferidas incluyen sales de monoclóhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden proporcionarse como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse la liofilización para proporcionar los compuestos de Fórmula (I) en forma de un sólido.

Además, cabe destacar que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de Fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la unión al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación son conocidos en la técnica.

Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de Fórmula (I)) es un profármaco. Los compuestos de Fórmula (I) en los que R_3 es R_x o R_4 es R_y son útiles como profármacos de los compuestos de Fórmula (I), en los que R_3 es H o $-CH_3$ y R_4 es H.

En la técnica, se conocen diversas formas de profármacos y estas se describen en:

- a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, capítulo 31, Academic Press (1996);
- b) Bundgaard, H. ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); y
- d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003).

Además, los compuestos de Fórmula (I), después de la preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % de un compuesto de Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que luego se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de Fórmula (I) también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Las expresiones "compuesto estable" y "estructura estable" se refieren a un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende comprender compuestos estables.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo, una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para actuar como inhibidores de un receptor NOTCH o eficaces para tratar o prevenir enfermedades proliferativas, tales como el cáncer.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) evitar que ocurra la enfermedad en un mamífero, en particular, cuando el mamífero tiene predisposición a la enfermedad, pero aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Por lo general, los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar de un reactivo no marcado.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o las sales de los mismos pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección que se desea tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la cantidad del compuesto de Fórmula (I) que debe administrarse.

- 5 La presente invención también abarca una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I) y/o una sal del mismo; y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (denominados, en forma conjunta, materiales "vehículos") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferentemente, en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, a través de la mucosa o por vía parenteral, que incluye por vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intraesternal en formulaciones de dosificación unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales, tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente de disgregación, tal como crospovidona. La mezcla del vehículo puede cargarse en una cápsula de gelatina o puede tener forma de comprimido. La composición farmacéutica puede administrarse en forma de dosificación oral o, por ejemplo, como una infusión.

- 20 Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, una cápsula, una cápsula líquida, una suspensión o un líquido. Preferentemente, la composición farmacéutica presenta una forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad del principio activo en el rango de aproximadamente 1 a 2000 mg, preferentemente, de aproximadamente 1 a 500 mg y, más preferentemente, de aproximadamente 5 a 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente, en función de la afección del paciente y de otros factores, pero puede determinarse usando métodos de rutina.

- 30 Todas las composiciones farmacéuticas que se contemplan en el presente documento pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Las preparaciones orales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para fabricar composiciones farmacéuticas para la administración oral. A fin de proporcionar preparaciones farmacéuticas de sabor agradable, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener, al menos, un agente seleccionado entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

- 40 Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mezclando, al menos, un compuesto de Fórmula (I) con, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico adecuado para la fabricación de comprimidos. Por ejemplo, los excipientes incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido alginico; agentes de fijación, tales como almidón, gelatina, polivinilpirrolidona y goma arábica; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede estar no recubierto o recubierto mediante técnicas conocidas, a fin de enmascarar el sabor desagradable de un fármaco o de retrasar la disgregación y la absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal y, de esa manera, prolongar los efectos del principio activo durante más tiempo. Los ejemplos de materiales hidrosolubles para enmascarar el sabor, incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los ejemplos de materiales retardantes incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa y acetato butirato de celulosa.

- 50 Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín.

- 55 Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un vehículo hidrosoluble, tal como propilenglicol y al menos un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

- 60 Una suspensión acuosa puede prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un ejemplo adecuado para la fabricación de una solución acuosa. Los ejemplos de excipientes adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, ácido alginico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileo con ácidos grasos, tales como estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como heptadecaetilen-oxietanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación

de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de polioxietileno sorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener, al menos, un conservante, tal como p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos, un agente colorante; al menos, un agente aromatizante; y/o al menos, un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden prepararse, por ejemplo, suspendiendo, al menos un compuesto de Fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco; o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener, al menos, un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina sólida y alcohol cetílico. A fin de obtener una suspensión oleosa de sabor agradable, puede agregarse, al menos, uno de los agentes edulcorantes descritos anteriormente y/o, al menos, un agente aromatizante a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa también puede contener, al menos, un conservante, incluyendo, pero sin limitación, un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado y alfa-tocofenol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando, al menos, un compuesto de Fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante, al menos, un agente de suspensión y/o, al menos, un conservante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como se han descrito anteriormente. Los ejemplos de conservantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener, al menos, un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes.

Una emulsión de, al menos, un compuesto de Fórmula (I) puede prepararse, por ejemplo, como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de Fórmula (I) puede formarse con ingredientes conocidos en una forma conocida. Por ejemplo, la fase oleosa puede proporcionarse mediante, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como aceite de oliva y aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida y mezclas de los mismos. Si bien la fase puede comprender solo un emulsionante, puede comprender una mezcla de, al menos, un emulsionante con una grasa o con un aceite o con ambos. Los agentes emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitano. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante que actúa como estabilizantes. También se prefiere incluir un aceite y una grasa. Juntos, el emulsionante con o sin el estabilizante constituye la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones cremosas. Una emulsión también puede contener un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente conservante y/o un agente antioxidante. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en una formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera u otros materiales conocidos en la materia.

Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden administrar, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular mediante cualquier forma inyectable adecuada y farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de formas inyectables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden disolventes y vehículos aceptables, tales como agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden ser en forma de soluciones o suspensiones inyectables isotónicas estériles acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en formulaciones para la administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o varios tampones. En las artes farmacéuticas, se conocen ampliamente otros adyuvantes y modos de administración. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con vehículos adecuados, que incluyen solución salina, dextrosa o agua o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), solubilización cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización con cosolvente (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable para la administración parenteral no tóxica, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse, se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites no volátiles estériles se emplean de manera convencional como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, pueden usarse en la preparación de inyectables.

Una microemulsión de aceite en agua estéril inyectable puede prepararse, por ejemplo, 1) disolviendo, al menos, un compuesto de Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como una mezcla de aceite y lecitina de soja; 2) combinando la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación para

formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, una solución o suspensión acuosa estéril puede prepararse con un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para la administración parenteral, tal como 1,3-butanodiol; y una suspensión oleaginosa estéril puede prepararse con un disolvente o medio de suspensión no tóxico estéril, tal como aceites no volátiles estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, por ejemplo, ácido oleico.

Los excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas autoemulsionantes de liberación de fármacos (SEDDS), tales como succinato de D-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas, tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado, tal como tensioactivo CREMOPHOR® (BASF) u otras matrices de administración polimérica, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humana, sustancias tamponantes, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros del bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las ciclodextrinas, tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina o los derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluidas 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados, también pueden usarse de manera beneficiosa para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas que se describen en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden procesarse de acuerdo con métodos farmacéuticos convencionales, a fin de producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluidos los seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una afección con los compuestos y/o las composiciones de la presente invención dependen de una diversidad de factores, que incluyen la edad, el peso, el sexo, la afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto particular que se emplea. Por ello, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse habitualmente usando métodos convencionales. Puede ser adecuada una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y, mucho más preferentemente, de entre aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis por día.

Los compuestos activos de la presente invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes adecuados para la vía de administración indicada con fines terapéuticos. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, alquilésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácido fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico y luego, se producen comprimidos y cápsulas para la administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación para la liberación controlada como pueden proporcionarse en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

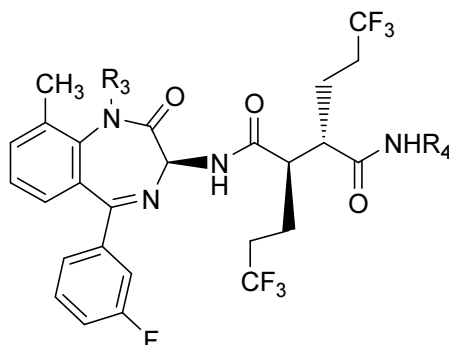
Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo y opcionalmente, un agente adicional seleccionado entre cualquier excipiente, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptables. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula (I) que se describe en el presente documento o un profármaco del mismo identificado en el presente documento y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

UTILIDAD

Los compuestos de Fórmula (I) son útiles para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, tipos de cáncer dependientes de la activación de Notch. La activación de Notch está involucrada en la patogenia de diversos tumores sólidos, que incluyen el de ovario, páncreas y mama y tumores hemáticos, tales como leucemias, linfomas y mieloma múltiple.

En una realización, se usa un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal del mismo para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesita. La presente invención se puede usar para tratar diversos tipos de cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y de cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer

de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, histiocitoma fibroso maligno (HFM), fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, neuroblastoma, melanoma, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T) y mesotelioma. Por ejemplo, la presente realización se usa para tratar el cáncer de mama, cáncer de colon o cáncer de páncreas. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Por ejemplo, en la presente realización, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el cáncer. La presente realización incluye la administración del compuesto que tiene la estructura:



10 y/o al menos una sal del mismo. En la presente realización, las vías de administración incluyen la administración parenteral y la administración oral.

En una realización, se usa al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesita, en la que el cáncer es el cáncer colorrectal. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Por ejemplo, en la presente realización, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el cáncer. En la presente realización, las vías de administración incluyen la administración parenteral y la administración oral.

20 En una realización, se usa al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesita, en la que el cáncer es el cáncer de mama triple negativo. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Por ejemplo, en la presente realización, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el cáncer. En la presente realización, las vías de administración incluyen la administración parenteral y la administración oral.

25 En una realización, se usa al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesita, en la que el cáncer tiene una translocación de al menos uno de los receptores Notch. Por ejemplo, el carcinoma de mama triple negativo humano HCC-1599 tiene una translocación de Notch 1.

30 En una realización, se usa al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesita, en la que el cáncer es el cáncer de pulmón no microcítico. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Por ejemplo, en la presente realización, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el cáncer. En la presente realización, las vías de administración incluyen la administración parenteral y la administración oral.

35 En una realización, se usa al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesita, en la que el cáncer es el cáncer pancreático. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Por ejemplo, en la presente realización, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el cáncer. En la presente realización, las vías de administración incluyen la administración parenteral y la administración oral.

40 En una realización, se usa al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesita, en la que el cáncer es el cáncer de ovario. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Por ejemplo, en la presente realización, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el cáncer. En la presente realización, las vías de administración incluyen la administración parenteral y la administración oral.

50 En una realización, se usa al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesita, en la que el cáncer es melanoma. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Por ejemplo, en la presente realización, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el cáncer. En la presente realización, las vías de administración incluyen la administración parenteral y la administración oral.

En una realización, se desvela el uso de al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Preferentemente, en la presente realización, los tipos de cáncer que pueden tratarse incluyen uno o más de: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y de cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, histiocitoma fibroso maligno (HFM), fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, neuroblastoma, melanoma, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T) y mesotelioma. Los medicamentos adecuados de la presente realización incluyen medicamentos para la administración parenteral, tales como soluciones, suspensiones y medicamentos para la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, soluciones y suspensiones.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo, para su uso en la terapia para el tratamiento del cáncer. En la presente realización, los tipos de cáncer que pueden tratarse incluyen uno o más de los siguientes: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y de cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, histiocitoma fibroso maligno (HFM), fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, neuroblastoma, melanoma, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T) y mesotelioma.

En una realización, se usa al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo para tratar el cáncer en un mamífero, en la que el cáncer depende de la activación de Notch. El método de la presente invención se puede usar para tratar diversos tipos de cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y de cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, histiocitoma fibroso maligno (HFM), fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, neuroblastoma, melanoma, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T) y mesotelioma. Preferentemente, la presente realización se usa para tratar el cáncer de mama, cáncer de colon o cáncer de páncreas. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Por ejemplo, en la presente realización, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el cáncer. Las vías de administración adecuadas incluyen la administración parenteral y la administración oral.

Para el tratamiento del cáncer, con frecuencia resulta ventajoso usar una combinación de agentes quimioterapéuticos y/u otros tratamientos (por ejemplo, radioterapia). El segundo (o tercer) agente puede tener un mecanismo de acción igual o diferente del agente terapéutico primario. Por ejemplo, pueden emplearse combinaciones de fármacos, en las que dos o más de los fármacos que se administran actúan de diferentes maneras o en diferentes fases del ciclo celular y/o en las que dos o más de los fármacos tienen toxicidades o efectos secundarios que no se superponen y/o en las que cada uno de los fármacos que se combinan tienen eficacia demostrada para tratar la enfermedad particular manifestada por el paciente.

En una realización, se usan al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo; y uno o más agentes antineoplásicos adicionales para tratar el cáncer.

La frase "agente antineoplásico adicional" se refiere a un fármaco seleccionado entre cualquiera de los siguientes: agentes alquilantes (que incluyen mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, derivados de etilenimina y triazenos); antiangiogénicos (que incluyen inhibidores de metaloproteínasa de matriz); antimetabolitos (que incluyen inhibidores de adenosina desaminasa, antagonistas del ácido fólico, análogos de purina y análogos de pirimidina); antibióticos o anticuerpos (que incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos CTLA-4, antraciclinas); inhibidores de aromataza; modificadores de la respuesta del ciclo celular; enzimas; inhibidores de la proteína farnesil transferasa; esteroides y agentes hormonales y antihormonales (que incluyen análogos sintéticos, glucocorticoides, estrógenos/antiestrógenos [por ejemplo, MSRE], andrógenos/antiandrógenos, gestágenos, agonistas del receptor de progesterona y agonistas y antagonistas de liberación de la hormona luteinizante [LHRH]); moduladores del sistema del factor de crecimiento tipo insulina (IGF)/receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGFR) (que incluyen inhibidores de IGFR1); inhibidores de la señalización de integrina; inhibidores de cinasa (que incluyen inhibidores de multikinasa y/o inhibidores de cinasa Src o Src/abl, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina [CDK], anticuerpos panHer, Her-1 y Her-2, inhibidores de VEGF, que incluyen anticuerpos anti-VEGF, inhibidores de EGFR, inhibidores de la proteína activada por mitógenos [MAP], inhibidores de MET, inhibidores de MEK, inhibidores de aurora cinasa, inhibidores de PDGF y otros inhibidores de tirosina cinasa o inhibidores de serina/treonina cinasa; agentes desorganizadores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes de estabilización de microtúbulos, tales como taxanos y epotilonas naturales y sus análogos sintéticos y semisintéticos; agentes desestabilizantes de unión a microtúbulos (que incluyen alcaloides de la vinca); inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de la prenil-proteína transferasa; complejos de coordinación de platino; inhibidores de la transducción de señal; y otros agentes usados como agentes antineoplásicos y citotóxicos, tales como modificadores de la respuesta biológica, factores de crecimiento y moduladores inmunitarios.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros tratamientos contra el cáncer útiles para tratar el cáncer u otras enfermedades proliferativas. La invención de la presente invención también desvela el uso de al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo para preparar medicamentos para el tratamiento del cáncer y/o comprende el envasado de un compuesto de

5 Fórmula (I) del presente documento junto con instrucciones de que el compuesto debe usarse en combinación con otros agentes antineoplásicos o citotóxicos y tratamientos para el tratamiento del cáncer. La presente invención también comprende combinaciones de al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo y al menos un agente adicional en forma de kit, por ejemplo, cuando se envasan juntos o se colocan en envases separados para comercializarlos juntos como un kit o cuando se envasan para que se formulen juntos.

10 En una realización, se usan al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo; dasatinib y, opcionalmente, uno o más agentes antineoplásicos adicionales, para tratar el cáncer.

15 En una realización, se usan al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo; paclitaxel y, opcionalmente, uno o más agentes antineoplásicos adicionales, para tratar el cáncer.

En una realización, se usan al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo; tamoxifeno y, opcionalmente, uno o más agentes antineoplásicos adicionales, para tratar el cáncer.

20 En una realización, se usan al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo; un glucocorticoide y, opcionalmente, uno o más agentes antineoplásicos adicionales, para tratar el cáncer. Un ejemplo de un glucocorticoide adecuado es dexametasona.

25 En una realización, se usan al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo; carboplatino y, opcionalmente, uno o más agentes antineoplásicos adicionales, para tratar el cáncer.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse o coadministrarse con otros agentes terapéuticos que se seleccionan porque son particularmente útiles en el abordaje de los efectos asociados a las afecciones antes mencionadas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con agentes para prevenir náuseas,

30 hipersensibilidad e irritación gástrica, tales como antieméticos y antihistamínicos H₁ y H₂.

En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo; uno o más agentes adicionales seleccionados entre un agente inhibidor de cinasa (molécula pequeña, polipéptido y anticuerpo), un inmunosupresor, un agente antineoplásico, un agente

35 antiviral, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico o un compuesto contra la hiperproliferación vascular; y cualquier excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden emplear, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como lo determine un experto en la materia. En los métodos de la presente invención, dichos otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes, durante o después de la administración de los compuestos de la invención.

40

Sin embargo, el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular pueden modificarse y, en general, esto depende de diversos factores, que incluyen, pero no se limitan a, la biodisponibilidad del compuesto específico de Fórmula (I) en la forma administrada, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto específico de Fórmula (I), la especie, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular. Por ejemplo, puede ser adecuada una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y,

50 mucho más preferentemente, de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis por día.

La administración puede ser continua, es decir, todos los días o intermitente. Las expresiones "intermitente" o "de forma intermitente", como se usan en el presente documento, significan detener y comenzar ya sea en intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente incluye la administración de 1 a 6 días por semana; la administración en ciclos (por ejemplo, la administración diaria durante 2 a 8 semanas consecutivas seguidos de un período de reposo sin administración de hasta 1 semana); o la administración en días alternos.

55

En una realización, el al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran de forma continua a un paciente que lo necesita, una o más veces al día. Por ejemplo, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) a un paciente que lo necesita, una o más veces al día durante días consecutivos.

60

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran de forma intermitente a un paciente que lo necesita, una o más veces al día. Por ejemplo, se administra una cantidad

65

terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) a un paciente que lo necesita, una o más veces al día de acuerdo con una pauta intermitente.

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran a un paciente que lo necesita, una o más veces al día durante días consecutivos seguidos de uno o más días sin administración. Preferentemente, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I). Los ejemplos de la dosificación continua con un reposo farmacológico son ciclos de: 7 días de tratamiento seguidos de 7 días sin tratamiento; 14 días de tratamiento seguidos de 7 días sin tratamiento; y 7 días de tratamiento seguidos de 14 días sin tratamiento. Un ciclo de tratamiento/sin tratamiento puede repetirse varias veces, según sea necesario para tratar a un paciente.

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran a un paciente que lo necesita, de acuerdo con una pauta de dosificación intermitente. Las pautas de dosificación intermitente son pautas de repetición que incluyen días en los que al paciente se le administra el compuesto de Fórmula (I) y días en los que al paciente no se le administra el compuesto de Fórmula (I). Los ejemplos de pautas de dosificación intermitente son los siguientes: dosificación 4 días por semana durante 3 semanas consecutivas seguidas de una semana sin dosificación y la repetición con un intervalo de 4 semanas; dosificación 5 días por semana durante 2 semanas consecutivas seguidas de 1 semana sin dosificación y la repetición con un intervalo de 3 semanas; y la dosificación 4 días por semana durante una semana seguida de 2 semanas sin dosificación y la repetición con un intervalo de 3 semanas. Preferentemente, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I).

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran 1 día, seguido de 6 días de reposo y se repite en una pauta semanal.

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran 1 día, seguido de 6 días de reposo y se repite en una pauta semanal durante 1 a 4 semanas y seguidas de una semana de reposo. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I) se administra 1 día seguido de 6 días de reposo durante 3 semanas seguidas de una semana de reposo. Este ciclo de 4 semanas se puede repetir una o más veces.

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran 2 días consecutivos seguidos de 5 días de reposo y se repite en una pauta semanal.

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran 3 días consecutivos seguidos de 4 días de reposo y se repite en una pauta semanal.

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran 1 día seguido de 10 a 13 días de reposo.

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran una vez por día (cada día). Esta realización incluye la administración oral una vez por día.

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran dos veces por día (dos veces al día). Esta realización incluye la administración oral dos veces por día.

En una realización, al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo se administran día por medio: un día de administración seguido de un día de reposo. Este ciclo de 2 días se puede repetir una o más veces.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos que se describen a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en la materia de la química orgánica de síntesis o sus variaciones consideradas por el experto en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los que se describen a continuación. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan en su totalidad por referencia.

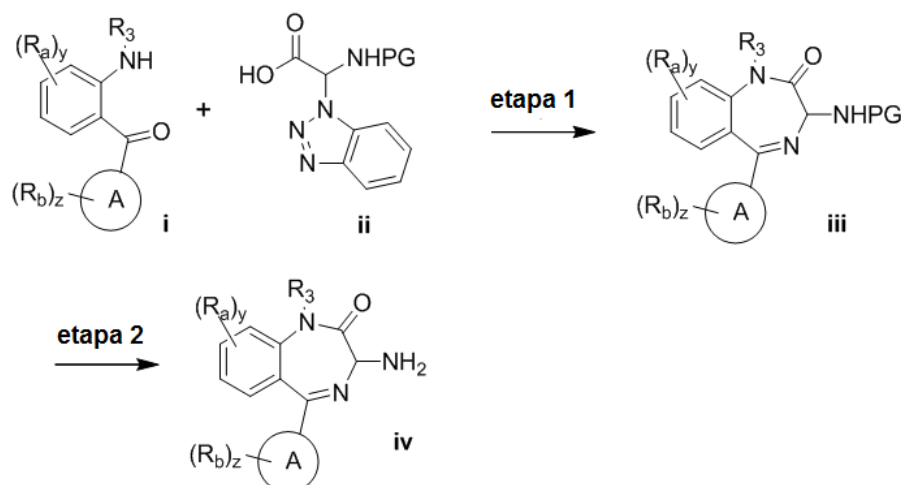
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las reacciones y técnicas que se describen en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y materiales usados y son adecuadas para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos de síntesis indicados a continuación, se debe tener en cuenta que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación se eligen por ser las condiciones convencionales para esa reacción, que debe reconocer fácilmente un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones

propuestas. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto y, por ello, se deben usar métodos alternativos. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención. Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una explicación con autoridad que describe muchas alternativas para el médico experto es Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley and Sons (1999)).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse con referencia a los métodos que se ilustran en los siguientes Esquemas. Como puede verse en ellos, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la Fórmula (I). Cabe destacar que cualquier compuesto de Fórmula (I) puede producirse mediante los esquemas por medio de la selección adecuada de reactivos con una sustitución apropiada. Un experto en la materia puede seleccionar con facilidad los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o los expertos en la materia pueden prepararlos con facilidad. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en el presente documento o en otra sección de la memoria descriptiva.

La síntesis de los compuestos de Fórmula (I) puede realizarse usando los métodos resumidos en los Esquemas 1 a 7.

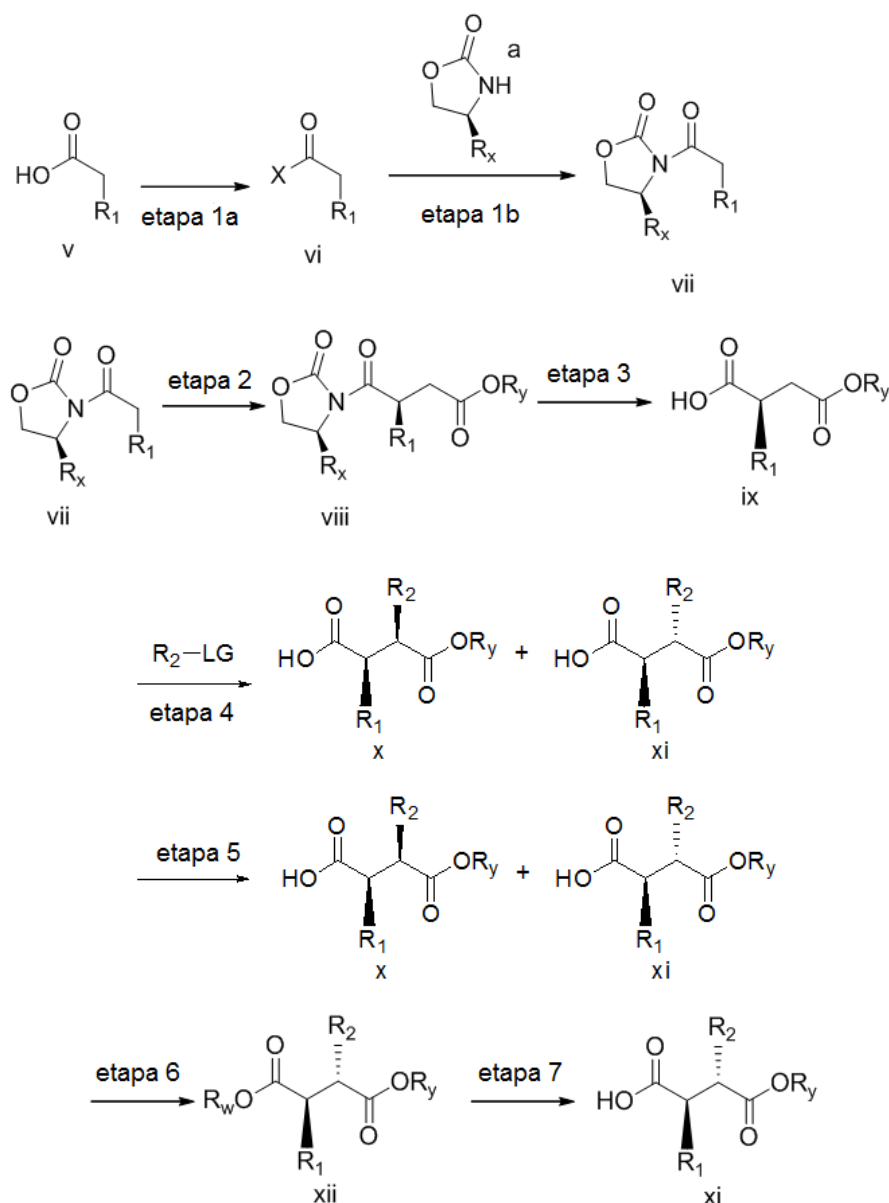
Esquema 1



La preparación de benzodiazepinona (iv) puede realizarse mediante múltiples métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, como se indica en el Esquema 1, una 2-aminobenzofenona (i) sustituida de manera adecuada (por ejemplo, de Walsh, D.A., *Synthesis*, 677 (1980); y las referencias citadas en el mismo u otros métodos conocidos por los expertos en la materia) se puede acoplar con el derivado de glicina protegido (ii) (PG = grupo protector, por ejemplo, PG = CBz, véase Katritzky, A.R. et al., *Org. Chem.*, 55:2206-2214 (1990)), tratarse con un reactivo, tal como amoníaco y someterse a la ciclación para obtener la benzodiazepinona (iii), de acuerdo con el procedimiento esbozado en la bibliografía (por ejemplo, Sherrill, R.G. et al., *J. Org. Chem.*, 60:730 (1995); u otras vías conocidas por los expertos en la materia). La mezcla racémica resultante puede separarse (usando los procedimientos conocidos por los expertos en la materia) para obtener los enantiómeros individuales o puede usarse como racemato. Además, si R₃ es H, (iii) puede tratarse, por ejemplo, con un reactivo, tal como MeI y una base, tal como K₂CO₃, en un disolvente, tal como DMF, a fin de preparar R₃ que es metilo.

Etapla 2: La desprotección de (iii) puede realizarse mediante varias formas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, con PG = CBz, el Compuesto (iii) puede tratarse con un reactivo, tal como HBr, en un disolvente, tal como AcOH. El Compuesto (iv) puede usarse como racemato. Como alternativa, el Compuesto (iv) puede someterse a resolución enantiomérica usando métodos convencionales (por ejemplo, cromatografía preparativa quiral).

Esquema 2



El compuesto (xii) en el Esquema 2 puede prepararse mediante la secuencia de síntesis esbozada en el Esquema 2.

- 10 Etapa 1: El ácido (v) puede convertirse en el compuesto (vii) de múltiples formas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, el tratamiento del ácido (v) con un reactivo, tal como cloruro de oxalilo, en un disolvente, tal como DCM, produce el cloruro de ácido (vi). El compuesto (vi) se puede tratar con una oxazolidinona (a) en condiciones convencionales para obtener el compuesto (vii) (Evans, D.A. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 112:4011 (1990)).
- 15 Etapa 2: La segunda etapa del Esquema 2 se realiza tratando el compuesto (vii) con una base, tal como bis(trimetilsilil)-amida de sodio o diisopropilamida de litio, en un disolvente, tal como THF, a baja temperatura, tal como -78 °C, en una atmósfera inerte. El enolato resultante de (vii) se trata con un reactivo, tal como bromoacetato de *tert*-butilo, para obtener el compuesto (viii, R_y = *t*-butilo).
- 20 Etapa 3: La conversión del compuesto (viii) en (ix) puede realizarse tratando el compuesto (viii) con peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio a una temperatura adecuada, usando una mezcla de disolventes, tal como THF/agua.
- Etapa 4: El compuesto (ix) puede convertirse en una mezcla del compuesto (x) y el compuesto (xi) generando el enolato de (ix) con una base, tal como LDA, en un disolvente, tal como THF, a baja temperatura, tal como -78 °C, en una atmósfera inerte y con un tratamiento adicional con un reactivo (R₂-LG) que tiene un grupo saliente adecuado (por ejemplo, LG = triflato (LG = grupo saliente)). La mezcla resultante de diastereómeros (x/xi)
- 25

después se puede utilizar en las etapas de síntesis posteriores.

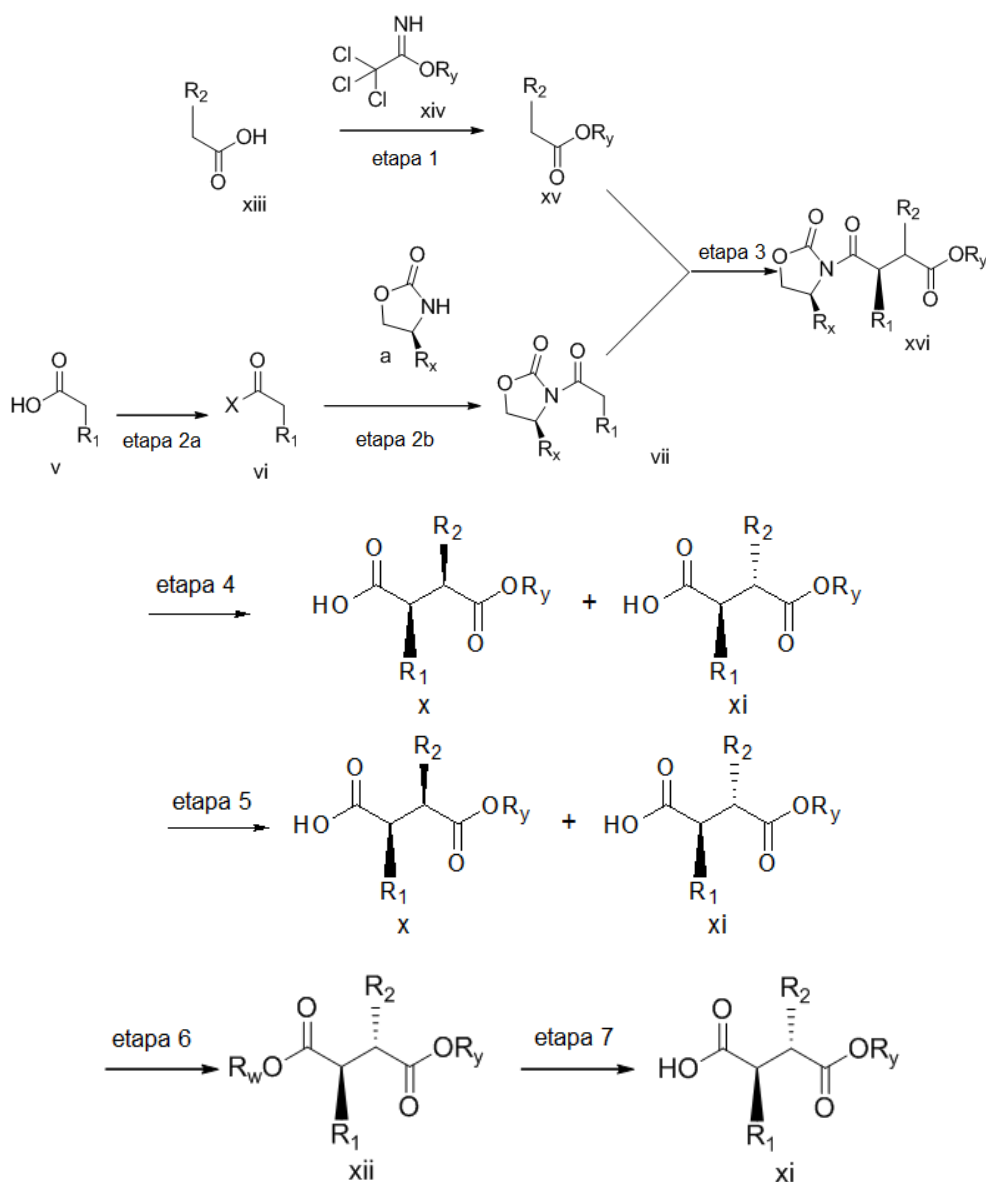
Etapa 5: Como alternativa, la mezcla (x/xi) puede someterse a condiciones de epimerización, por ejemplo, mediante el tratamiento con LDA y cloruro de dietilaluminio y después la inactivación con metanol o ácido acético, a fin de enriquecer el diastereómero deseado. La mezcla resultante de compuestos (x/xi) enriquecida diastereoméricamente después se puede utilizar en etapas de síntesis posteriores o la mezcla de diastereoisómeros se puede separar, si se desea, usando condiciones adecuadas, tales como HPLC preparativa, HPLC preparativa quiral o cromatografía en gel de sílice y el diastereoisómero puro deseado resultante (xi) se puede usar en las siguientes etapas.

Etapa 6: Como alternativa, la mezcla de ácidos diastereoméricos (x) y (xi) se puede proteger mediante el tratamiento, por ejemplo, con bromuro de bencilo en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , en un disolvente, tal como DMF. La mezcla resultante de diastereoisómeros se puede separar, si se desea, usando condiciones adecuadas, tales como HPLC preparativa, HPLC preparativa quiral o cromatografía en gel de sílice y el compuesto diastereoisomérico puro deseado resultante (xii) se puede usar en la siguiente etapa.

Etapa 7: La última etapa del Esquema 2 es la etapa de desprotección y puede realizarse mediante varias formas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, cuando R_w = bencilo en el compuesto (xii), el tratamiento en condiciones de alta hidrogenación mediante el uso de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, en un disolvente, tal como MeOH, en una atmósfera de hidrógeno puede proporcionar el compuesto (xi) que se puede usar con posterioridad.

Como alternativa, el compuesto (xi) se puede preparar de acuerdo con la secuencia de etapas del Esquema 3.

Esquema 3



Etapa 1: La primera etapa del Esquema 3 se obtiene convirtiendo el compuesto (xiii) en un éster (xv) y usando una de las múltiples formas conocidas por los expertos en la materia, tales como el tratamiento con un acetimidato sustituido, tal como el compuesto (xiv) en presencia de un reactivo, tal como trifluoruro de boro eterato, a una temperatura adecuada en un disolvente, tal como THF.

Etapa 2: El ácido (v) puede convertirse en el compuesto (vi) de múltiples formas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, el tratamiento del ácido (v) con un reactivo, tal como cloruro de oxalilo, en un disolvente, tal como DCM, produce el cloruro de ácido (vi). El compuesto (vi) se puede tratar con una oxazolidinona (a) en condiciones convencionales para obtener el compuesto (vii) (Evans, D.A. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 112:4011 (1990)).

Etapa 3: El compuesto (vii) se puede convertir en una mezcla de diastereómeros (xvi) de varias maneras (Baran, P. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 130(34):11546 (2008)). Por ejemplo, el compuesto (xv) se trata con una base, tal como LDA, en un disolvente, tal como tolueno, a baja temperatura, tal como -78 °C, en una atmósfera inerte, tal como N₂. La mezcla resultante se añade a una solución del compuesto (vii) tratado con cloruro de litio y una base, tal como LDA, en un disolvente, tal como tolueno, en una atmósfera inerte, tal como N₂. A la mezcla resultante de los enolatos de los compuestos (xv) y (vii), se le añade bis(2-etilhexanoiloxi) cobre, a baja temperatura, tal como -78 °C, en una atmósfera inerte, tal como N₂ y se calienta a temperatura ambiente para obtener el compuesto (xvi).

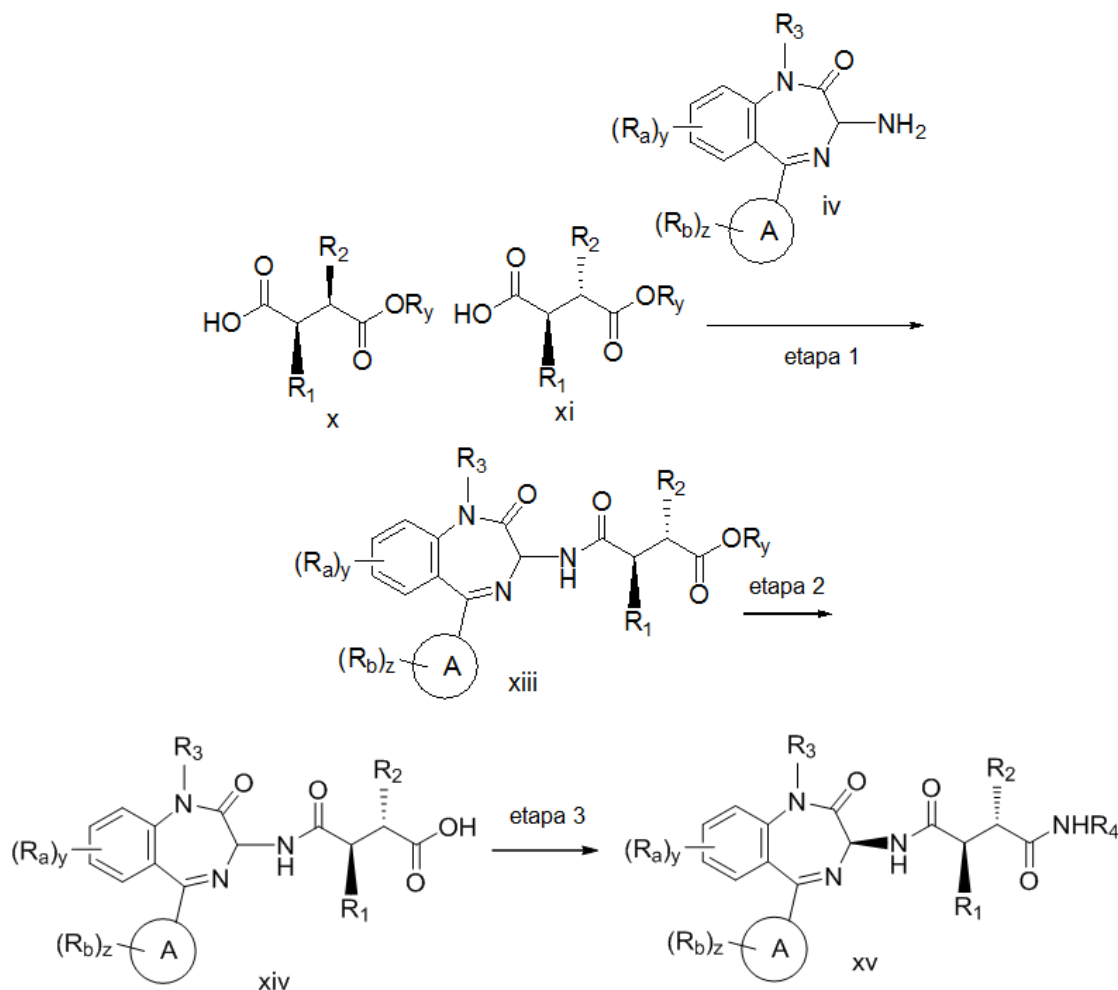
Etapa 4: La conversión del compuesto (xvi) en una mezcla del compuesto (x) y el compuesto (xi) puede realizarse tratándolo con peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio a una temperatura adecuada, usando una mezcla de disolventes, tal como THF/agua. La mezcla resultante de diastereómeros después se puede utilizar en las etapas de síntesis posteriores. Si es necesario, en este punto, puede separarse la mezcla resultante de diastereómeros mediante cromatografía en gel de sílice o HPLC preparativa.

Etapa 5: Como alternativa, la mezcla (x/xi) puede someterse a condiciones de epimerización, por ejemplo, mediante el tratamiento con LDA y cloruro de dietilaluminio y después la inactivación con metanol o ácido acético, a fin de enriquecer el diastereómero deseado. La mezcla resultante de compuestos enriquecida diastereoméricamente después se puede utilizar en etapas de síntesis posteriores o la mezcla de diastereoisómeros se puede separar, si se desea, usando condiciones adecuadas, tales como HPLC preparativa, HPLC preparativa quiral o cromatografía en gel de sílice y el diastereoisómero puro deseado resultante (xi) se puede usar en las siguientes etapas.

Etapa 6: Como alternativa, la mezcla de ácidos diastereoméricos (x) y (xi) se puede proteger mediante el tratamiento, por ejemplo, con bromuro de bencilo en presencia de una base, tal como K₂CO₃, en un disolvente, tal como DMF. La mezcla resultante de diastereoisómeros se puede separar, si se desea, usando condiciones adecuadas, tales como HPLC preparativa, HPLC preparativa quiral o cromatografía en gel de sílice y el compuesto diastereoisomérico puro deseado resultante (xii) se puede usar en las siguientes etapas.

Etapa 7: La última etapa del Esquema 3 es la etapa de desprotección y puede realizarse mediante varias formas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, cuando R_w = bencilo en el compuesto (xii), el tratamiento en condiciones de alta hidrogenación mediante el uso de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, en un disolvente, tal como MeOH, en una atmósfera de hidrógeno puede proporcionar el compuesto (xi) que se puede usar con posterioridad, por ejemplo, en la etapa 1 del Esquema 4.

Esquema 4



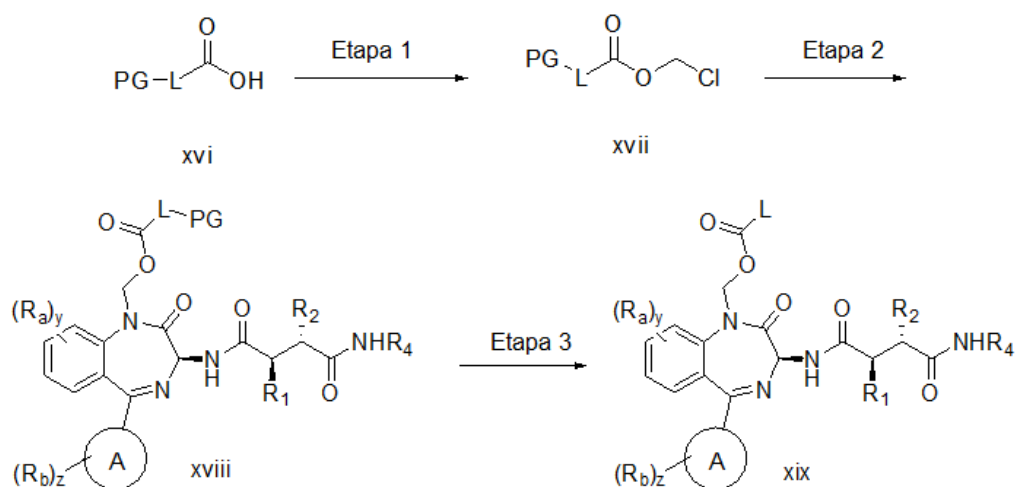
Etapa 1: Los compuestos de estructura (iv) se pueden acoplar al compuesto diastereoméricamente puro (xi) o a una mezcla diastereomérica de compuestos (x/xi) en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como TBTU y una base, tal como TEA, en un disolvente, tal como DMF, para obtener el compuesto (xiii) como un compuesto diastereoméricamente puro o como una mezcla de diastereoisómeros, según corresponda, de acuerdo con la pureza enantiomérica y/o diastereomérica de los socios de acoplamiento. Esta mezcla se puede usar como tal en la siguiente etapa o, si se desea, se puede purificar usando una técnica de separación adecuada, tal como cromatografía preparativa quiral, para obtener los compuestos diastereoméricamente puros.

Etapa 2: El tratamiento del compuesto (xiii) con un ácido, tal como TFA, a una temperatura adecuada, tal como 0 °C, en un disolvente, tal como DCM, proporciona el compuesto (xiv) como un compuesto diastereoméricamente puro o como una mezcla de diastereoisómeros. Esta mezcla se puede usar tal cual en la siguiente etapa o, si se desea, se puede purificar usando una técnica de separación adecuada, tal como cromatografía preparativa quiral, para obtener los compuestos diastereoméricamente puros.

Etapa 3: La conversión del compuesto (xiv) en el compuesto (xv, $R_4 = H$) puede realizarse mediante el acoplamiento del compuesto (xiv) con una fuente de amina adecuada, tal como cloruro de amonio o amoníaco, una carbodiimida, tal como EDC, HOBT y una base, tal como TEA, en un disolvente, tal como DMF. Si es necesario, la mezcla diastereomérica puede separarse usando una técnica de separación adecuada, tal como una cromatografía preparativa quiral.

Se pueden preparar compuestos adicionales de la presente invención a partir del compuesto xv ($R_4 = H$), de acuerdo con el Esquema 5.

Esquema 5



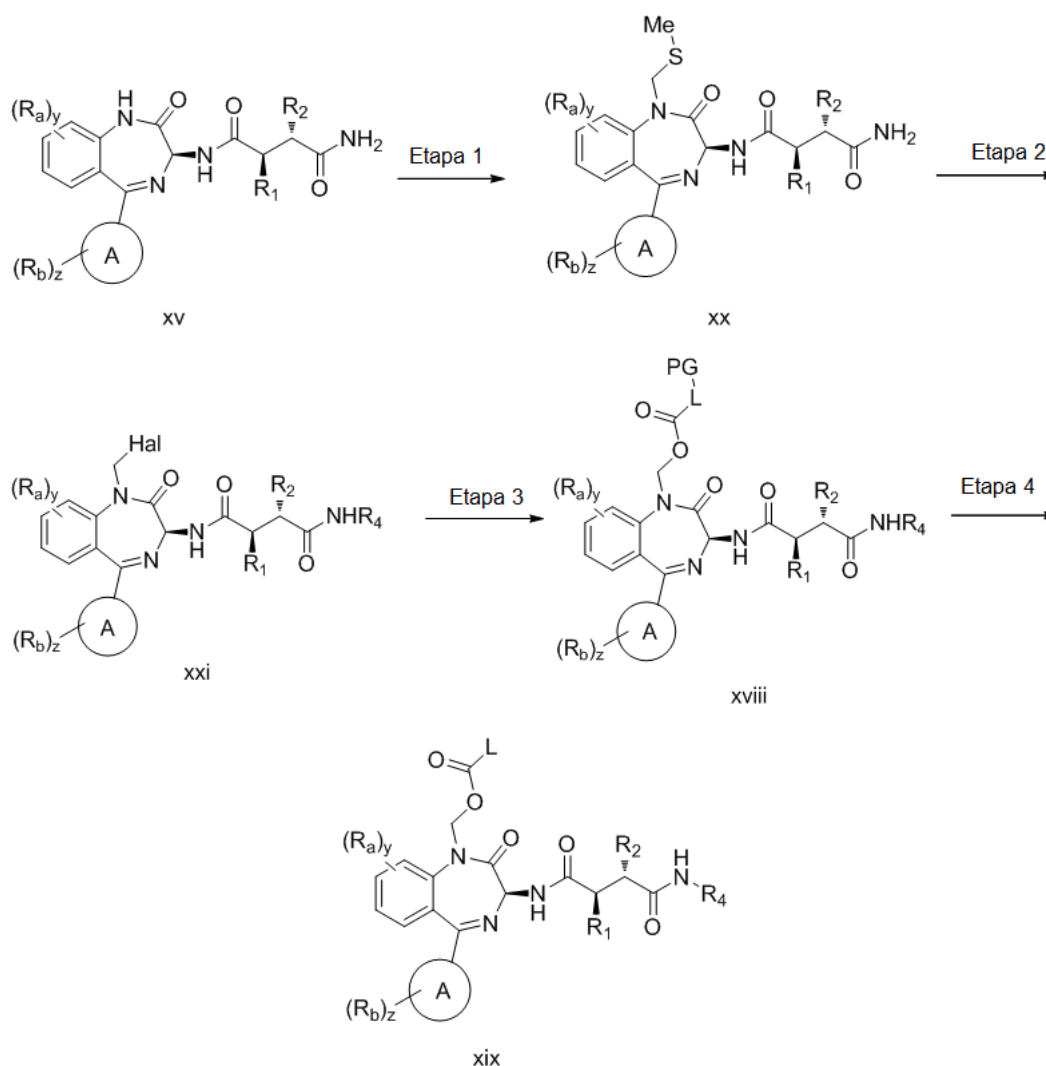
Etapa 1: Un ácido carboxílico funcionalizado de manera adecuada ($\text{PG-L-CO}_2\text{H}$) o una sal de carboxilato (**xvi**) se pueden tratar con un agente alquilante, tal como clorosulfato de clorometilo, en presencia de una base, tal como Na_2CO_3 y una sal de amonio cuaternario, tal como sulfato de tetrabutilamonio, en una mezcla bifásica de agua y un disolvente orgánico adecuado, tal como DCM a baja temperatura, tal como 0°C , para obtener el compuesto **xvii**.

Etapa 2: El tratamiento del compuesto **xv** con el compuesto **xvii** en un disolvente adecuado, tal como DCM, en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , produce el compuesto **xviii**.

Etapa 3: La desprotección del compuesto **xviii** puede realizarse mediante varias formas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, cuando $\text{PG} = \text{tBu}$ o Boc , el compuesto **xviii** se puede tratar con un reactivo, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente, tal como DCM, para obtener el compuesto **xix** ($-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{L} = \text{R}_x$).

Como alternativa, los compuestos **xix** se pueden preparar como se describe en el Esquema 6.

Esquema 6



5

Etapa 1: Se pueden usar diversos métodos conocidos en la técnica para preparar los compuestos xix. Por ejemplo, como se indica en el Esquema 6, una benzodiazepina sustituida de manera adecuada (xv) se puede tratar con un tioéter de haloalquilo, tal como (clorometil)(metil)sulfano, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), para obtener los compuestos de la Fórmula xx.

10

Etapa 2: El tratamiento del compuesto xx con un reactivo, tal como cloruro de sulfurilo, en presencia de una sal de amina, tal como cloruro de trietilamonio en un disolvente aprótico, tal como diclorometano (DCM), se puede usar para la transformación en los compuestos de la Fórmula xxi (Hal = cloro).

15

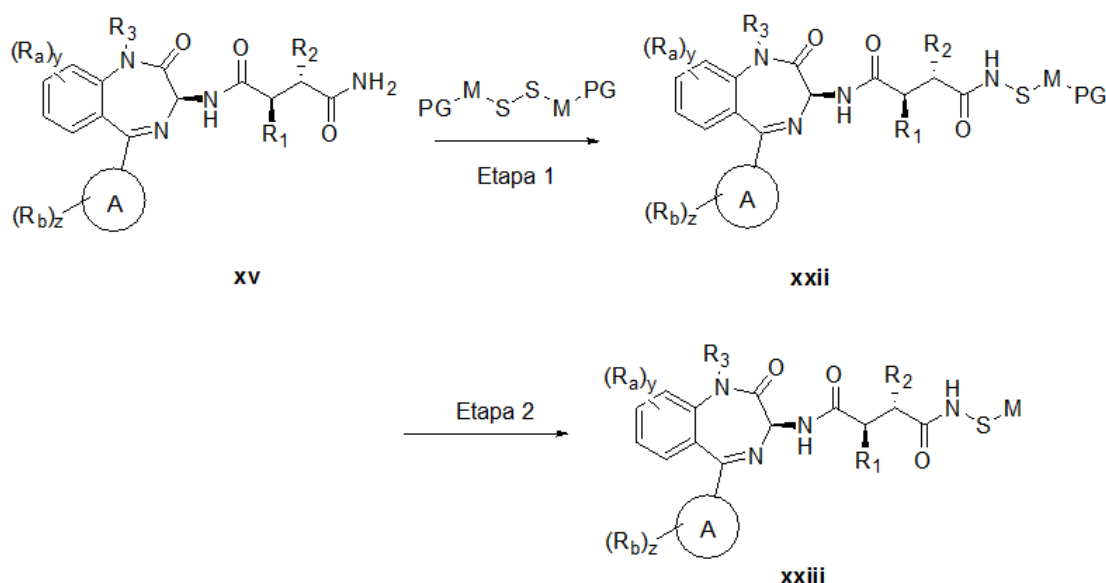
Etapa 3: Los compuestos de la Fórmula xviii se pueden preparar del compuesto xxi mediante el tratamiento con un ácido carboxílico sustituido de manera adecuada o sal de carboxilato en presencia de una base (cuando se comienza de un ácido carboxílico), tal como carbonato de potasio en un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo o DMF.

Etapa 4: La desprotección del compuesto iv puede realizarse mediante varias formas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, cuando PG = tBu o Boc, el compuesto xviii se puede tratar con un reactivo, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente, tal como DCM, para obtener el compuesto xix (-CH₂OC(O)L = R_x).

20

La preparación de profármacos a base de sulfenamida del compuesto de origen xv se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



Etapa 1: Una mezcla de una sal de plata, tal como nitrato de plata y un disulfuro, tal como 2,2'-disulfandiilbis(etan-2,1-diil)dicarbamato de *tert*-butilo en un disolvente alcohólico, tal como MeOH, se puede tratar con el compuesto i en presencia de una base, tal como trietilamina, para obtener el compuesto xxii.

Etapa 2: La desprotección del compuesto xxii puede realizarse mediante varias formas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, cuando PG = tBu o Boc, el compuesto xxii se puede tratar con un reactivo, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente, tal como DCM, para obtener el compuesto xxiii (-S-M = R_y).

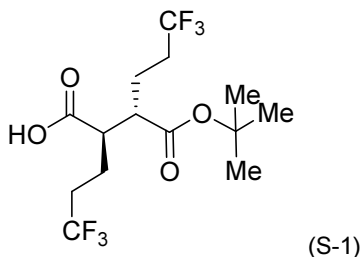
Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe comprenderse que los Ejemplos solo se proporcionan con fines ilustrativos. Mediante el análisis anterior y los Ejemplos, el experto en la materia puede determinar las características esenciales de la invención y, sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones, a fin de adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no se limita a los ejemplos ilustrativos que se establecen a continuación en el presente documento, sino que se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

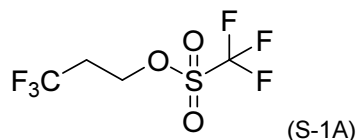
ABREVIATURAS

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
AlMe ₃	trimetilaluminio
ac	acuoso
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
CBz	benciloxicarbonilo
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₂ AlCl	cloruro de dietilaluminio
Et ₃ N	triethylamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo

	equiv.	equivalencia o equivalencias
	g	gramo o gramos
	h	hora u horas
	HOBt	hidroxibenzotriazol
5	HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
	iPrOH	alcohol isopropílico
	KOtBu	<i>tert</i> -butoxido de potasio
	LCMS	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
10	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	Me	metilo
	MeI	yoduro de metilo
	MeOH	metanol
	min	minuto o minutos
15	ml	mililitro o mililitros
	mmol	milimolar
	MTBE	metil <i>t</i> -butil éter
	NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
	n-BuLi	n-butil litio
20	NH ₄ OAc	acetato de amonio
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
	RT o Rt	tiempo de retención
	sat	saturado
25	<i>t</i> -Bu	butilo terciario
	<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butil litio
	<i>t</i> BuOH	alcohol butílico terciario
	<i>t</i> BuOMe	<i>tert</i> -butilmetiléter
	TBTU	tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
30	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	Tf ₂ O	anhídrido trifluorometilsulfónico
	THF	tetrahidrofurano
35	Intermedio S-1: Ácido (2R,3S)-3-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico	

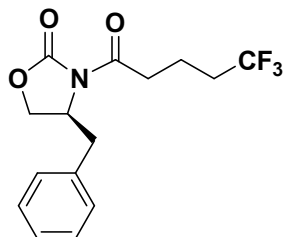


Intermedio S-1A: Trifluorometanosulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo



A una solución agitada fría (-25 °C) de 2,6-lutidina (18,38 ml, 158 mmol) en DCM, se le añadió Tf₂O (24,88 ml, 147 mmol) durante 3 min y la mezcla se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción, se le añadió 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (12 g, 105 mmol) durante un intervalo de 3 min. Después de 2 h, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen, después se purificó cargándola directamente en una columna de gel de sílice (330 g, ISCO) y el producto se eluyó con DCM para obtener el Intermedio S-1A (13,74 g, 53 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,71 (2 H, t, *J* = 6,15 Hz), 2,49-2,86 (2 H, m).

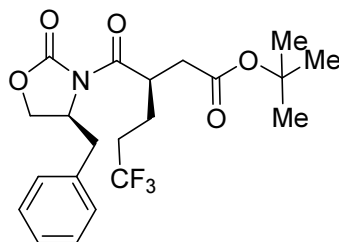
Intermedio S-1B: (4S)-4-bencil-3-(5,5,5-trifluoropentanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona



(S-1B)

- 5 A una solución agitada de ácido 5,5,5-trifluoropentanoico (14,76 g, 95 mmol) y DMF (0,146 ml) en DCM (50 ml), se le añadió lentamente cloruro de oxalilo (8,27 ml, 95 mmol). Después de 2 h, la mezcla se concentró a sequedad. Se cargó un matraz diferente con (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (16,75 g, 95 mmol) en THF (100 ml) y después se enfrió a -78 °C. A la solución, se le añadió lentamente n-BuLi (2,5 M, 37,8 ml, 95 mmol) durante 10 min, se agitaron durante 10 min y después se añadió lentamente una solución del cloruro de ácido anterior en THF (50 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. Después, se añadió LiCl al 10 % acuoso a la mezcla y esta se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y después con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía SiO₂ (columna ISCO, 330 g, que se eluyó con un gradiente de hexano al 100 % a EtOAc al 100 %) para obtener el producto Intermedio S-1B; (25,25 g, 85 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,32-7,39 (2 H, m), 7,30 (1 H, d, J = 7,05 Hz), 7,18-7,25 (2 H, m), 4,64-4,74 (1 H, m), 4,17-4,27 (2 H, m), 3,31 (1 H, dd, J = 13,35, 3,27 Hz), 3,00-3,11 (2 H, m), 2,79 (1 H, dd, J = 13,35, 9,57 Hz), 2,16-2,28 (2 H, m), 1,93-2,04 (2 H, m).

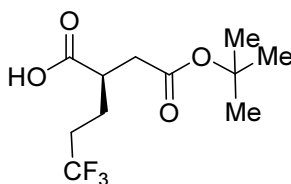
Intermedio S-1C: (3R)-3-(((4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)carbonil)-6,6,6-trifluorohexanoato de *tert*-butilo



(S-1C)

- 25 A una solución agitada fría (-78 °C) del Intermedio S-1B (3,03 g, 9,61 mmol) en THF (20 ml), se le añadió NaHMDS (1,0 M en THF) (10,6 ml, 10,60 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, se añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo (5,62 g, 28,8 mmol) puro mediante una jeringa a -78 °C y se continuó agitando a la misma temperatura. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en NH₄Cl saturado y EtOAc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, del 5 % al 100 % de disolvente A/B=hexanos/EtOAc, REDISEP® SiO₂ 120 g). La concentración de las fracciones adecuadas produjo el Intermedio S-1C (2,79 g, 67,6 %) en forma de un aceite viscoso incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,34 (2 H, d, J = 7,30 Hz), 7,24-7,32 (3 H, m), 4,62-4,75 (1 H, m, J = 10,17, 6,89, 3,43, 3,43 Hz), 4,15-4,25 (3 H, m), 3,35 (1 H, dd, J = 13,60, 3,27 Hz), 2,84 (1 H, dd, J = 16,62, 9,57 Hz), 2,75 (1 H, dd, J = 13,35, 10,07 Hz), 2,47 (1 H, dd, J = 16,62, 4,78 Hz), 2,11-2,23 (2 H, m), 1,90-2,02 (1 H, m), 1,72-1,84 (1 H, m), 1,44 (9 H, s).

Intermedio S-1D: Ácido (2R)-2-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-5,5,5-trifluoropentanoico

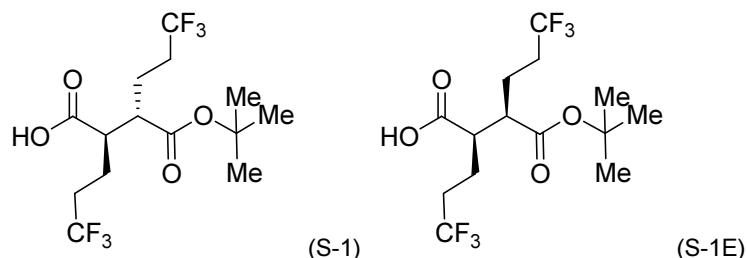


(S-1D)

- 40 A una solución agitada fría (0 °C) del Intermedio S-1C (2,17 g, 5,05 mmol) en THF (50 ml) y agua (15 ml), se le añadió una solución de LiOH (0,242 g, 10,11 mmol) y H₂O₂ (2,065 ml, 20,21 mmol) en H₂O (2 ml). Después de 10 min, la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo, se agitó durante 1 h y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y Na₂SO₃ acuoso saturado (25 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 10 min y después se concentró parcialmente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 veces),

se enfrió con hielo y se acidificó con HCl concentrado a pH 3. La mezcla se saturó con NaCl sólido, se extrajo con EtOAc (3 veces) y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite incoloro para obtener el Intermedio S-1D, 1,2514 g, 92 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,83-2,95 (1 H, m), 2,62-2,74 (1 H, m), 2,45 (1 H, dd, J = 16,62, 5,79 Hz), 2,15-2,27 (2 H, m), 1,88-2,00 (1 H, m), 1,75-1,88 (1 H, m), 1,45 (9 H, s).

Intermedio S-1: Ácido (2R,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico e Intermedio S-1E: Ácido (2R,3R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico

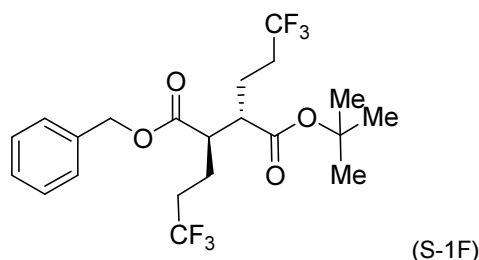


A una solución agitada fría (-78 °C) del Intermedio S-1D (5 g, 18,50 mmol) en THF (60 ml), se le añadió lentamente LDA (22,2 ml, 44,4 mmol, 2,0 M) durante 7 min. Después de agitar durante 2 h, se añadió el Intermedio S-1A (6,38 g, 25,9 mmol) a la mezcla de reacción durante 3 min. Después de 60 min, la mezcla de reacción se calentó a -25 °C (hielo/MeOH/hielo seco) y se agitó durante 60 min adicionales, en cuyo momento se añadió NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa separada se acidificó con HCl 1 N a pH 3 y después se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 veces), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron se concentraron para obtener una mezcla 1:4 (I1:I1E) (determinada mediante RMN ¹H) del Intermedio S-1 y del Intermedio S-1E (6,00 g, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,81 (1 H, ddd, J = 10,17, 6,32, 3,85 Hz), 2,63-2,76 (1 H, m), 2,02-2,33 (4 H, m), 1,86-1,99 (2 H, m), 1,68-1,85 (2 H, m), 1,47 (9 H, s).

A una solución agitada fría (-78 °C) de una mezcla del Intermedio S-1 y del Intermedio S-1E (5,97 g, 16,30 mmol) en THF (91 ml), se le añadió gota a gota LDA (19 ml, 38,0 mmol, 2,0 M en THF/hexano/etilbenceno) mediante una jeringa durante 10 min (la temperatura interna nunca superó los -65 °C, sonda J-KEM® en solución de reacción). La mezcla se agitó durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente (baño de agua a 24 °C), se agitó durante 15 min y se enfrió a -78 °C durante 15 min. A la mezcla de reacción, se le añadió Et₂AlCl (41 ml, 41,0 mmol, 1 M en hexano) mediante una jeringa (la temperatura interna nunca superó los 55 °C), la mezcla se agitó durante 10 min, después se calentó a temperatura ambiente (baño a 24 °C) durante 15 min y después nuevamente a -78 °C durante 15 min. Mientras tanto, un matraz de fondo redondo de 1000 ml se cargó con MeOH (145 ml) y se enfrió previamente a -78 °C. La mezcla de reacción se transfirió con agitación vigorosa a través de una cánula durante 5 min a MeOH. El matraz se retiró del baño, se añadió hielo y después se añadió lentamente HCl 1 N (147 ml, 147 mmol). Se observó desprendimiento de gas a medida que se añadía HCl. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, durante lo cual el desprendimiento de gas disminuyó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (750 ml), se saturó con NaCl y la fase orgánica se separó, se lavó con una solución de fluoruro de potasio (8,52 g, 147 mmol) y HCl 1 N (41 ml, 41,0 mmol) en agua (291 ml) y salmuera (100 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El análisis por RMN ¹H mostró que el producto era una mezcla 9:1 del Intermedio S-1 y del Intermedio S-1E. La mezcla enriquecida del Intermedio S-1 y del Intermedio S-1E (6,12 g, >99 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color ámbar oscuro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,64-2,76 (2 H, m), 2,04-2,35 (4 H, m), 1,88-2,00 (2 H, m), 1,71-1,83 (2 H, m), 1,48 (9 H, s).

Procedimiento alternativo para obtener el Intermedio S-1:

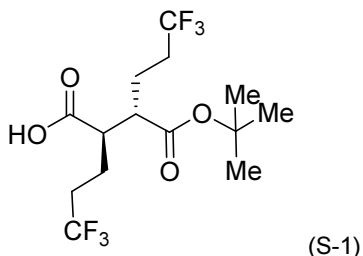
Intermedio S-1F: 4-*tert*-butil 2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinato de (2R,3S)-1-bencilo



A una solución agitada de una mezcla 9:1 enriquecida del Intermedio S-1 y el Intermedio S-1E (5,98 g, 16,33 mmol) en DMF (63 ml), se le añadieron carbonato de potasio (4,06 g, 29,4 mmol) y bromuro de bencilo (2,9 ml, 24,38 mmol); después la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (1000 ml), se lavó con LiCl al 10 % (200 ml, 3 veces) y salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se

concentró y después se secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con SiO₂ usando un gradiente de tolueno:hexano. El Intermedio S-1F purificado en forma diastereomérica (4,81g, 65 %) se obtuvo en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,32-7,43 (m, 5H), 5,19 (d, J = 12,10 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 12,10 Hz, 1H), 2,71 (dt, J = 3,52, 9,20 Hz, 1H), 2,61 (dt, J = 3,63, 9,63 Hz, 1H), 1,96-2,21 (m, 4H), 1,69-1,96 (m, 3H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

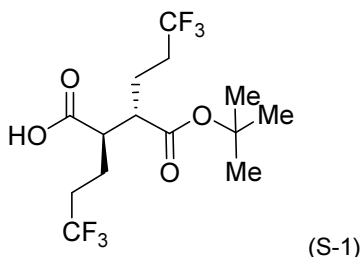
Intermedio S-1: Ácido (2R,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico



A una solución del Intermedio S-1F (4,81 g, 10,54 mmol) en MeOH (100 ml), se le añadió paladio sobre carbono al 10 % (húmedo, tipo Degussa, 568,0 mg, 0,534 mmol) en un matraz de presión de H₂. El recipiente se purgó con N₂ (4 veces), después con H₂ (2 veces), finalmente se presurizó a 50 psi (344,738 kPa) y se agitó durante la noche. El recipiente de reacción se despresurizó y se purgó con nitrógeno. La mezcla se filtró a través de CELITE®, se lavó con MeOH, después se concentró y se secó al vacío. El Intermedio S-1 (3,81 g, 99 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 2,62-2,79 (m, 2H), 2,02-2,40 (m, 4H), 1,87-2,00 (m, 2H), 1,67-1,84 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Procedimiento alternativo para obtener el Intermedio S-1:

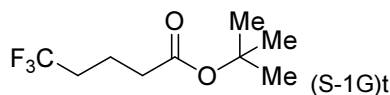
Intermedio S-1: Ácido (2R,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico



El Intermedio S-1, como una mezcla con el Intermedio S-1E, se preparó mediante un procedimiento similar al anterior del Intermedio S-1D para obtener una mezcla 1:2,2 del Intermedio S-1 y del Intermedio S-1E (8,60 g, 23,48 mmol), que se enriqueció usando LDA (solución 2,0 M en THF, etilbenceno y heptano, 28,2 ml, 56,4 mmol) y cloruro de dietilaluminio (solución 1,0 M en hexano, 59 ml, 59,0 mmol) en THF (91 ml). Después de la preparación como se describió anteriormente, el residuo resultante se obtuvo como una mezcla 13,2:1 (mediante RMN ¹H) del Intermedio S-1 y del Intermedio S-1E, que se trató de la siguiente manera: El material en bruto se disolvió en MTBE (43 ml). Se cargaron lentamente hexanos (26 ml) a la mezcla de reacción mientras la temperatura se mantenía por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después, se añadió *tert*-butilamina (2,7 ml, 1,1 eq.) lentamente durante un periodo de 20 minutos mientras la temperatura se mantenía por debajo de 30 °C. Se observó que esta adición era exotérmica. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h por debajo de 30 °C y después se filtró. El material sólido se lavó con MTBE:hexano 5:3 (80 ml) y el filtrado se concentró y se apartó. El sólido filtrado se disolvió en diclorometano (300 ml), se lavó con HCl 1 N (100 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml, 2 veces) y después se concentró a presión reducida por debajo de 45 °C para obtener el Intermedio S-1 (5,46 g, 64 %).

Segundo procedimiento alternativo para preparar el Intermedio S-1:

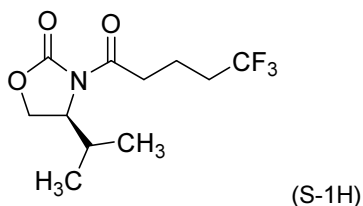
Intermedio S-1G: 5,5,5-trifluoropentanoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de ácido 5,5,5-trifluoropentanoico (5 g, 32,0 mmol) en THF (30 ml) y hexano (30 ml) a 0 °C, se le añadió 2,2,2-tricloroacetimidato de *tert*-butilo (11,46 ml, 64,1 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C.

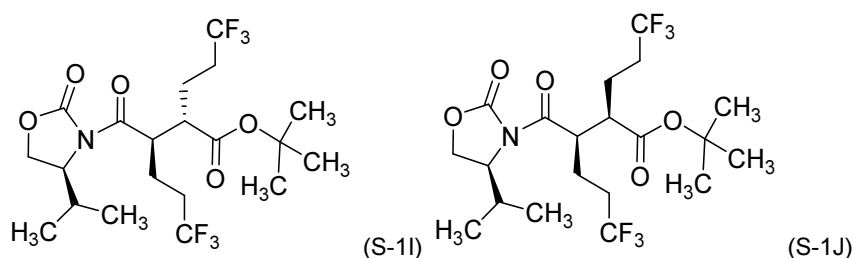
Se añadió trifluoruro de boro eterato (0,406 ml, 3,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción transparente, se añadió NaHCO₃ sólido (5 g) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de mgSO₄ y se lavó con hexanos (200 ml). La solución se dejó en reposo durante 45 min y el material sólido resultante se retiró filtrándolo en el mismo filtro de MgSO₄ nuevamente, se lavó con hexanos (100 ml) y se concentró a presión reducida sin calentamiento. El volumen se redujo a aproximadamente 30 ml, se filtró a través de un embudo fritado limpio, se lavó con hexano (5 ml) y después se concentró a presión reducida sin calentamiento. El aceite puro resultante se filtró a través de un disco de filtro de membrana de nailon de 0,45 µm para obtener el Intermedio S-1G (6,6 g, 31,4 mmol 98 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 1,74-1,83 (m, 2 H) 2,00-2,13 (m, 2 H) 2,24 (t, J = 7,28 Hz, 2 H).

Intermedio S-1H: (4S)-4-(propan-2-il)-3-(5,5,5-trifluoropentanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona



A una solución agitada de ácido 5,5,5-trifluoropentanoico (5,04 g, 32,3 mmol) en DCM (50 ml) y DMF (3 gotas), se le añadió cloruro de oxalilo (3,4 ml, 38,8 mmol) gota a gota durante 5 min. La solución se agitó hasta que disminuyó el burbujeo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo pálido. A otro matraz cargado con una solución de (4S)-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (4,18 g, 32,4 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C, se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano) (13,0 ml, 32,5 mmol) mediante una jeringa durante 5 min. Después de agitar durante 10 min, se añadió el cloruro de ácido anterior disuelto en THF (20 ml) mediante una cánula durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y después a temperatura ambiente, mientras el baño se calentaba y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción, se le añadió NH₄Cl saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, del 5 % al 60 % de disolvente A/B = hexanos/EtOAc, REDISEP® SiO₂ de 120 g). La concentración de las fracciones adecuadas produjo el Intermedio S-1H (7,39 g, 86 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,44 (1 H, dt, J = 8,31, 3,53 Hz), 4,30 (1 H, t, J = 8,69 Hz), 4,23 (1 H, dd, J = 9,06, 3,02 Hz), 2,98-3,08 (2 H, m), 2,32-2,44 (1 H, m, J = 13,91, 7,02, 7,02, 4,03 Hz), 2,13-2,25 (2 H, m), 1,88-2,00 (2 H, m), 0,93 (3 H, d, J = 7,05 Hz), 0,88 (3 H, d, J = 6,80 Hz).

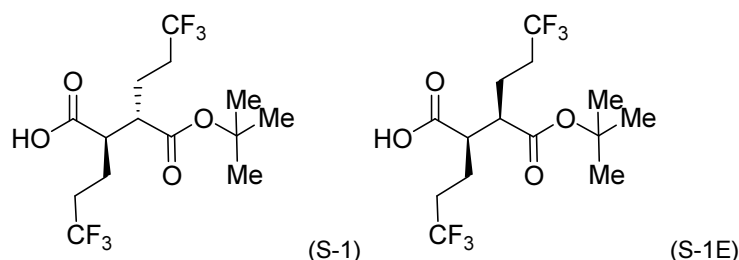
Intermedio S-1I: 6,6,6-trifluoro-3-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoato de (2S,3R)-*terc*-butilo e Intermedio S-1J: 6,6,6-trifluoro-3-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoato de (2R,3R)-*terc*-butilo



A una solución agitada fría (-78 °C) de diisopropilamina (5,3 ml, 37,2 mmol) en THF (59 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexano) (14,7 ml, 36,8 mmol). La mezcla después se calentó a 0 °C para obtener una solución 0,5 M de LDA. Otro recipiente se cargó con el Intermedio S-1H (2,45 g, 9,17 mmol). El material se destiló azeotrópicamente dos veces con benceno (la entrada de aire del RotoVap se equipó con una entrada de nitrógeno para excluir la humedad por completo) y después se añadió tolueno (15,3 ml). Esta solución se añadió a un matraz que contenía cloruro de litio seco (1,96 g, 46,2 mmol). A la mezcla se resultante, enfriada a -78 °C, se le añadió la solución de LDA (21,0 ml, 10,5 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, se calentó a 0 °C durante 10 min y después se enfrió a -78 °C. A otro recipiente de reacción que contenía el Intermedio S-1G (3,41 g, 16,07 mmol), que también se destiló azeotrópicamente dos veces con benceno, se le añadió tolueno (15,3 ml), se enfrió a -78 °C y se añadió LDA (37,0 ml, 18,5 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 25 min. En ese momento, el enolato derivado del éster se transfirió mediante una cánula a la solución de enolato de oxazolidinona y se agitó a -78 °C durante 5 min más, en cuyo momento se retiró el tapón; se añadió rápidamente bis(2-etilhexanoiloxi)cobre en polvo sólido (9,02 g, 25,8 mmol) al recipiente de reacción y se reemplazó el septo. El recipiente se retiró de inmediato del baño frío y se sumergió en un baño de agua caliente (40 °C) con agitación rápida; simultáneamente, el color cambió del color turquesa inicial al color marrón. La mezcla de reacción se agitó

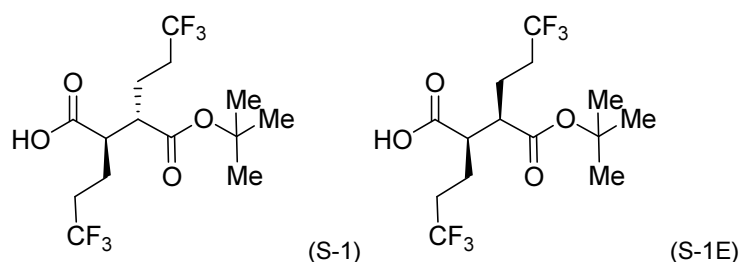
durante 20 min, después se vertió en NH_4OH acuoso al 5 % (360 ml) y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, del 0 % al 60 % de disolvente A/B=hexanos/EtOAc, REDISEP® SiO_2 120 g). La concentración de las fracciones adecuadas produjo una mezcla del Intermedio S-1I y del Intermedio S-1J (2,87 g, 66 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido. El análisis por RMN ^1H mostró que el producto era una mezcla 1,6:1 de diastereómeros S-1I:S-1J, según se determinó mediante la integración de los multipletes a 2,74 y 2,84 ppm: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,43-4,54 (2 H, m), 4,23-4,35 (5 H, m), 4,01 (1 H, ddd, $J = 9,54, 6,27, 3,51$ Hz), 2,84 (1 H, ddd, $J = 9,41, 7,28, 3,64$ Hz), 2,74 (1 H, ddd, $J = 10,29, 6,27, 4,02$ Hz), 2,37-2,48 (2 H, m, $J = 10,38, 6,98, 6,98, 3,51, 3,51$ Hz), 2,20-2,37 (3 H, m), 1,92-2,20 (8 H, m), 1,64-1,91 (5 H, m), 1,47 (18 H, s), 0,88-0,98 (12 H, m).

Intermedio S-1: Ácido (2R,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico e Intermedio S-1E: Ácido (2R,3R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico



A una solución agitada fría (0 °C) del Intermedio S-1I y del Intermedio S-1J (4,54 g, 9,51 mmol) en THF (140 ml) y agua (42 ml), se le añadieron secuencialmente peróxido de hidrógeno (al 30 % en agua) (10,3 g, 91 mmol) y LiOH (685,3 mg, 28,6 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. En ese momento, el recipiente de reacción se retiró del baño frío y después se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción, se le añadieron NaHCO₃ saturado (45 ml) y Na₂SO₃ saturado (15 ml) y después la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida. La solución en bruto resultante se extrajo con DCM (3 veces). La fase acuosa se acidificó a pH~1-2 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3 veces) y después con EtOAc (1 vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla de los Intermedios S-1 y S-1E (3,00 g, 86 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,76-2,84 (1 H, m, diastereómero 2), 2,64-2,76 (3 H, m), 2,04-2,35 (8 H, m), 1,88-2,00 (4 H, m), 1,71-1,83 (4 H, m), 1,48 (9 H, s, diastereómero 1), 1,46 (9 H, s, diastereómero 2); el análisis por RMN ¹H mostró una mezcla 1,7:1 de S-1E:S-1F mediante la integración de los picos de los grupos *t*-butilo.

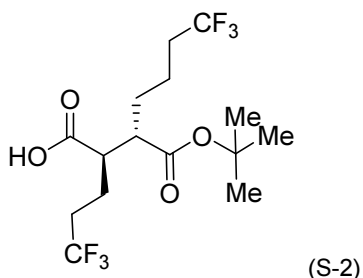
Intermedio S-1: Ácido (2R,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico e Intermedio S-1F: Ácido (2R,3R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico



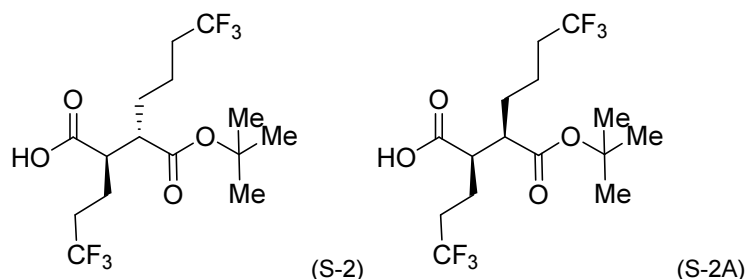
A una solución agitada fría (-78 °C) de diisopropilamina (1,7 ml, 11,93 mmol) en THF (19 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos) (4,8 ml, 12,00 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y después se calentó a 0 °C. En un recipiente separado, a una solución agitada fría (-78 °C) de la mezcla de los Intermedios S-1 y S-1E (1,99 g, 5,43 mmol) en THF (18 ml), se le añadió lentamente la solución de LDA preparada con anterioridad a través de una cánula durante 25 min. La mezcla se agitó durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente (se colocó en un baño de agua a 24 °C) durante 15 min y después se volvió a enfriar a -78 °C durante 15 min. A la mezcla de reacción, se le añadió Et₃AlCl (1 M en hexano) (11,4 ml, 11,40 mmol) con una jeringa. La mezcla se agitó durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente durante 15 min y después se volvió a enfriar a -78 °C durante 15 min. Se añadió metanol (25 ml) rápidamente, se agitó vigorosamente mientras se calentaba a temperatura ambiente y después se concentró a ~1/4 del volumen original. La mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 N (50 ml) y hielo (75 g). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla de KF (2,85 g en 75 ml de agua) y HCl 1 N (13 ml) [solución resultante a pH 3-4] y después con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla diastereomérica enriquecida 9:1 (S-1:S-1E) (según se determinó mediante RMN ¹H) del Intermedio S-1 y del Intermedio S-1E (2,13 g, >99 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 2,64-2,76 (2 H, m), 2,04-2,35 (4 H, m), 1,88-2,00 (2 H, m), 1,71-1,83 (2 H, m), 1,48 (9 H, s).

Intermedio S-2: Ácido (2R,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(3-fluoropropil)hexanoico

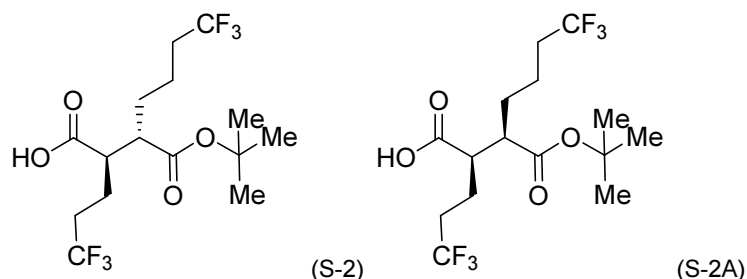


Intermedio S-2: Ácido (2R,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-7,7,7-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)heptanoico e Intermedio S-2A: Ácido (2R,3R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-7,7,7-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)heptanoico



A una solución agitada fría (-78 °C) del Intermedio S-1D (1,72 g, 6,36 mmol) en THF (30 ml), se le añadió lentamente LDA (7,32 ml, 14,6 mmol) durante 7 min. Después de agitar durante 1 h, se añadió 4,4,4-trifluorobutiltrifluorometanosulfonato (2,11 g, 8,11 mmol) a la mezcla de reacción durante 2 min. Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó a -25 °C (hielo/MeOH/hielo seco) durante 1 h y después se enfrió a -78 °C. Después de 80 min, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml). La mezcla de reacción se volvió a diluir con salmuera y la solución se ajustó a pH 3 con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla de los Intermedios S-2 y S-2A (2,29 g, 95 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 2,83-2,75 (m, 1H), 2,64 (ddd, J = 9,9, 6,7, 3,6 Hz, 1H), 2,32-2,03 (m, 5H), 1,98-1,70 (m, 3H), 1,69-1,52 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 9H). El análisis por RMN ¹H mostró una mezcla 1:4,5 (S-2:S-2A) de diastereómeros mediante la integración de los picos de los grupos *t*-Bu.

Intermedio S-2: Ácido (2R,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-7,7,7-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)heptanoico e Intermedio S-2A: Ácido (2R,3R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-7,7,7-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)heptanoico

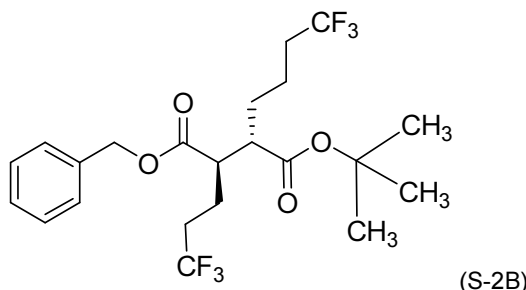


Una mezcla del Intermedio S-2 y del Intermedio S-2A (2,29 g, 6,02 mmol) se disolvió en THF (38 ml) para obtener una solución incolora que se enfrió a -78 °C. Después, se añadió lentamente LDA (7,23 ml, 14,5 mmol) (2,0 M en heptano/THF/etilbenceno) a la mezcla de reacción durante 3 min. Después de agitar durante 15 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente. Después de 15 min, la mezcla de reacción se volvió a colocar en un baño a -78 °C y después se añadió lentamente cloruro de dietilaluminio (14,5 ml, 14,5 mmol) (1 M en hexano) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente durante 10 min y después se volvió a enfriar a -78 °C. Después de 15 min, la reacción se inactivó con MeOH (30,0 ml, 741 mmol), se retiró del baño a -78 °C y se concentró. A la mezcla de reacción, se le añadió hielo y HCl (60,8 ml, 60,8 mmol) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó con fluoruro de potasio (3,50 g, 60,3 mmol) en 55 ml de H₂O y 17,0 ml de HCl 1 N. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión

reducida para obtener una mezcla enriquecida del Intermedio S-2 y del Intermedio S-2A (2,25 g, 98 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 2,83-2,75 (m, 1H), 2,64 (ddd, J = 9,9, 6,7, 3,6 Hz, 1H), 2,32-2,03 (m, 5H), 1,98-1,70 (m, 3H), 1,69-1,52 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 9H). El análisis por RMN ^1H mostró una relación 9:1 a favor del diastereómero deseado Intermedio S-2.

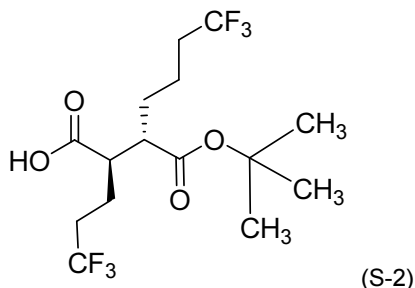
5

Intermedio S-2B: (2R,3S)-1-bencil 4-*terc*-butil 2,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)succinato



- 10 A una mezcla 9:1 de Intermedio S-2, Intermedio S-2A (2,24 g, 5,89 mmol) y carbonato de potasio (1,60 g, 11,58 mmol) en DMF (30 ml) se añadió bromuro de bencilo (1,20 ml, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con una solución de LiCl al 10 % (3 x 100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO
- 15 CombiFlash de 0 % a 100 % disolvente A/B = hexano/EtOAc, REDISEP® SiO₂ de 220 g, que se detectó a 254 nm y se controló a 220 nm). La concentración de las fracciones adecuadas produjo el Intermedio S-2B (1,59 g, 57,5 %). HPLC: TR = 3,863 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD de 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, que se controló a 220 nm), RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,40-7,34 (m, 5H), 5,17 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,55 (td, J = 10,0, 3,9 Hz, 1H), 2,16-1,82 (m, 5H), 1,79-1,57
- 20 (m, 3H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,37-1,24 (m, 1H).

Intermedio S-2: Ácido (2R,3S)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-6,6,6-trifluoro-2-(4,4,4-trifluorobutil)hexanoico

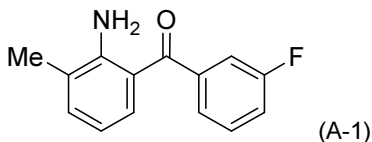


25

A una solución agitada del Intermedio S-2B (1,59 g, 3,37 mmol) en MeOH (10 ml) y EtOAc (10 ml) en nitrógeno, se le añadió Pd/C al 10 % (510 mg). La atmósfera se reemplazó con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El catalizador de paladio se filtró a través de una película de policarbonato de 4 μm y se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el Intermedio S-2 (1,28 g, 99 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 2,76-2,67 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 3H), 1,93 (dtd, J = 14,5, 9,9, 5,2 Hz, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

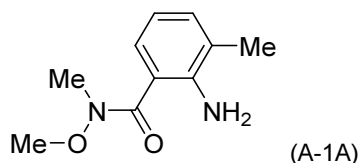
30

Intermedio A-1: (2-amino-3-metilfenil)(3-fluorofenil)metanona



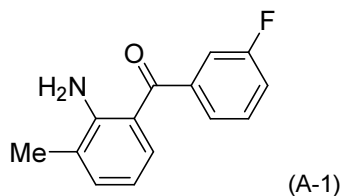
35

Intermedio A-1A: 2-amino-N-metoxi-N,3-dimetilbenzamida



- 5 En un matraz de fondo redondo de 1 l, se añadieron ácido 2-amino-3-metilbenzoico (11,2 g, 74,1 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (14,45 g, 148 mmol) en DCM (500 ml) para obtener una suspensión de color marrón pálido. La mezcla de reacción se trató con Et₃N (35 ml), HOBT (11,35 g, 74,1 mmol) y EDC (14,20 g, 74,1 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se lavó con LiCl al 10 % y después se acidificó con HCl 1 N. La capa orgánica se lavó sucesivamente con LiCl al 10 % y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se decoloró con carbón, se filtró y el filtrado se secó sobre MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró para obtener 13,22 g (92 % de rendimiento) del Intermedio A-1A. EM(EN): *m/z* = 195,1 [M+H]⁺; HPLC: TR = 1,118 min. (H₂O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,22 (dd, *J* = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,63 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,63 (s, a., 2H), 3,61 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Intermedio A-1: (2-amino-3-metilfenil)(3-fluorofenil)metanona

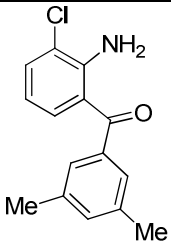
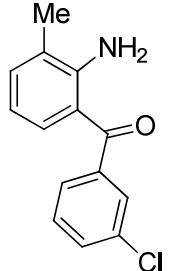
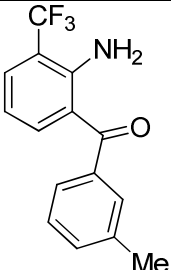
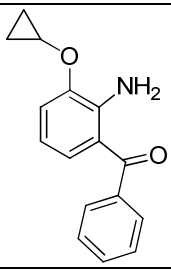
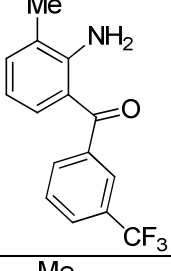
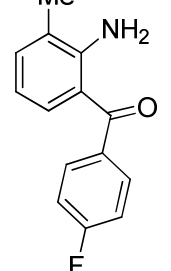


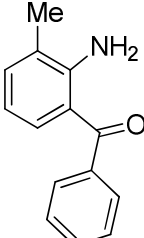
- 20 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se enfrió una solución de 1-fluoro-3-yodobenceno (13,61 ml, 116 mmol) en THF (120 ml) en un baño a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de n-BuLi, (2,5 M en hexano, 46,3 ml, 116 mmol) durante 10 minutos. La solución se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se trató con una solución del Intermedio A-1A (6,43 g, 33,1 mmol) en THF (30 ml). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de hielo y HCl 1 N (149 ml, 149 mmol) y el matraz de reacción se aclaró con THF (5 ml) y se combinó con la mezcla acuosa. La mezcla resultante se diluyó con LiCl acuoso al 10 % y el pH se ajustó a 4 con NaOH 1 N. Después la mezcla se extrajo con Et₂O, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 g de ISCO) que se eluyó con un gradiente de EtOAc al 10 %/hexano a EtOAc al 30 %/hexano para obtener el Intermedio A-1 (7,11 g, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite. EM(EN): *m/z* = 230,1 [M+H]⁺; HPLC: TR = 2,820 min Pureza = 99 %. (H₂O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm).

Los compuestos que se enumeran a continuación en la Tabla 1 (Intermedios A-2 a A-9) se prepararon de acuerdo con el procedimiento de síntesis general descrito para el Intermedio A-1, usando el reactivo de anilina y organometálico adecuado.

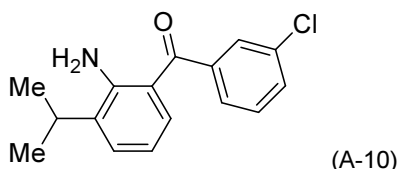
Tabla 1

Intermedio	Estructura	Nombre	TR de HPLC (min)	CL/EM [M+H] ⁺
A-2		(2-amino-3-clorofenil)(3,4-dimetilfenil)metanona	1,15'	260

A-3		(2-amino-3-clorofenil)(3,5-dimetilfenil)metanona	1,16 ¹	260
A-4		(2-amino-3-metilfenil)(3-clorofenil)metanona	2,61 ²	246,2
A-5		(2-amino-3-(trifluorometil)fenil)(m-tolil)metanona	2,71 ²	280,3
A-6		(2-amino-3-ciclopropoxifenil)(fenil)metanona	3,32 ³	254
A-7		(2-amino-3-metilfenil)(3-(trifluorometil)fenil)metanona	1,09 ⁴	279,9
A-8		(2-amino-3-metilfenil)(4-fluorofenil)metanona	2,08 ⁵	230,09

A-9		(2-amino-3-metilfenil) (fenil)metanona	0,98 ¹	212
¹ H ₂ O/CH ₃ CN con TFA, BEH C18 1,75 µm, 2,1 x 50 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220 nm. ² H ₂ O/MeOH con TFA al 0,1 %, Luna C18 3 µm, 4,6 x 30 mm, gradiente = 3,5 min, longitud de onda = 220. ³ MeOH/H ₂ O/TFA al 0,1 %, Waters Sunfire C18 3,5 µ, 2,1 x 30 mm, 1 ml/min, 4 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm. ⁴ H ₂ O/CH ₃ CN con TFA al 0,05 %, BEH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, gradiente (2 %-98 %) = 1 min, longitud de onda = 220. ⁵ H ₂ O/MeOH con TFA al 0,1 %, PHENOMENEX® 2,5 µm, 2,0 x 30 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220.				

Intermedio A-10: (2-amino-3-isopropilfenil)(3-clorofenil)metanona



5

Se añadió gota a gota 2-isopropilanilina (3 ml, 21,19 mmol) a una solución de tricloroborano (1 M en diclorometano) (23,31 ml, 23,31 mmol) y dicloroetano (50 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Después, se añadieron 3-clorobenzonitrilo (5,83 g, 42,4 mmol) y tricloruro de aluminio (3,11 g, 23,31 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 25 minutos. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a 75 °C durante la noche. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadió HCl 6 N (60 ml, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 75 °C. Después de 4 h, se le añadió HCl 12 N (10 ml) y el calentamiento continuó durante la noche a 75 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz Erlenmeyer, se diluyó con acetato de etilo, se enfrió a 0 °C y se elevó cuidadosamente a pH 10 con NaOH acuoso al 50 %. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 veces). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener un aceite de color ámbar transparente. El aceite se suspendió en una cantidad mínima de heptano y se purificó en un sistema de cromatografía ISCO companion (cartucho de sílice de 220 g, que se eluyó con 0-20 % acetato de etilo/heptano, 150 ml/min) para obtener el Intermedio A-10 (2,85 g, 10,41 mmol, 49,1 % de rendimiento). RT de HPLC = 3,876 min, de 10/90 a 90/10 (MeOH/H₂O/TFA al 0,1 %, Waters Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, 1 ml/min, 4 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); EM(EN): *m/z* = 274 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,63 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,44-7,29 (m, 3H), 6,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,43 (s. a., 2H), 3,11-2,87 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

10

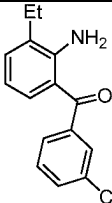
15

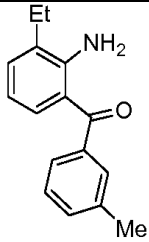
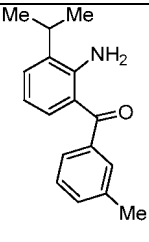
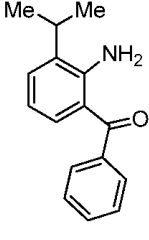
20

Los compuestos que se enumeran a continuación en la Tabla 2 (Intermedios A-11 a A-14) se prepararon de acuerdo con el procedimiento de síntesis general descrito para el Intermedio A-10, usando la anilina y el nitrilo de arilo adecuados, obtenidos mediante los métodos conocidos por los expertos en la materia.

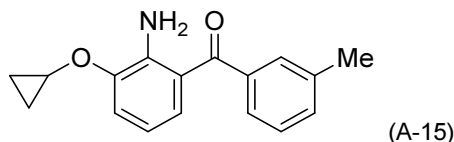
25

Tabla 2

Intermedio	Estructura	Nombre	TR de HPLC (min) ¹	CL/EM [M+H] ⁺
A-11		(2-amino-3-etilfenil)(3-clorofenil)metanona	3,65	260

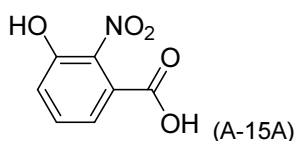
A-12		(2-amino-3-etilfenil)(m-tolil) metanona	3,59	240
A-13		(2-amino-3-isopropilfenil)(m-tolil)metanona	3,68	254
A-14		(2-amino-3-isopropilfenil) (fenil)metanona	3,45	240
¹ MeOH/H ₂ O/TFA al 0,1 %, Waters Sunfire C18 3,5 μ, 2,1 x 30 mm, 1 ml/min, 4 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm.				

Intermedio A-15: (2-amino-3-ciclopropoxifenil)(m-tolil)metanona



5

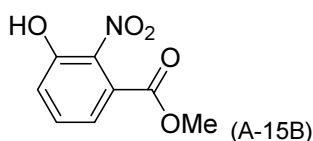
Intermedio A-15A: Ácido 3-hidroxi-2-nitrobenzoico



- 10 A un matraz de 250 ml, se le añadieron ácido 3-cloro-2-nitrobenzoico (10 g, 49,6 mmol) y una solución de hidróxido de potasio (40 g, 727 mmol) en agua (70 ml). La suspensión espesa se calentó a reflujo durante 12 horas. La solución se enfrió en hielo y se llevó cuidadosamente a pH 3 con HCl concentrado. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La mezcla de producto en bruto se disolvió en diclorometano y el precipitado de color
- 15 amarillo resultante se filtró para obtener el Intermedio A-15A (6 g, 32,8 mmol, 66,0 % de rendimiento). HPLC: TR = 0,85 min (H₂O/MeOH con TFA, Sunfire C18 3,5 μm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): *m/z* = 206 [M+Na]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,56-7,35 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H).

Intermedio A-15B: 3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo

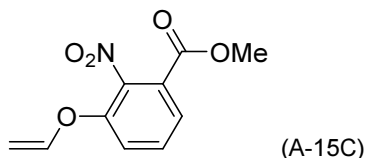
20



- A un matraz de 100 ml que contenía MeOH (60 ml) a 0 °C, se le añadió lentamente cloruro de tionilo (9,96 ml, 137 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se añadió el Intermedio A-15A (10 g, 54,6 mmol). La solución de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a
- 25

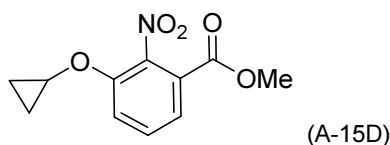
sequedad para obtener un residuo de color amarillo brillante. La mezcla de producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 % al 100 % de EtOAC/heptano durante 15 minutos, columna de 80 g) para obtener el producto deseado (10,2 g, 95 % de rendimiento). HPLC: TR = 1,75 min (H₂O/MeOH con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): m/z = 220 [M+Na]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,60 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 5H), 7,10 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Intermedio A-15C: 2-nitro-3-(viniloxi)benzoato de metilo



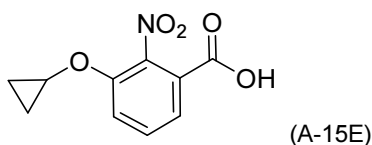
Una mezcla de acetato de cobre (II) (11,98 g, 65,9 mmol) y diclorometano (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, antes de la adición de 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano:piridina (1:1) (10,63 g, 44,2 mmol, 0,67 eq), el Intermedio A-15B (13 g, 65,9 mmol), piridina (26,7 ml, 330 mmol) y tamices moleculares (1 g). La mezcla resultante de color azul oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y la mezcla de reacción se dejó abierta al aire. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con acetato de amonio acuoso 3 M (2 veces), agua y salmuera, después se secó y se concentró al vacío. La mezcla de producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 % al 20 % de EtOAC/DCM durante 15 minutos, columna de 120 g) para obtener el Intermedio A-15C (7,42 g, 33,2 mmol, 50,4 % de rendimiento). HPLC: TR = 2,487 min (H₂O/MeOH con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): m/z = 246 [M+Na]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,77 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 13,6, 5,9 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,56 (s, 1H), 0,03 (s, 1H).

Intermedio A-15D: 3-ciclopropoxi-2-nitrobenzoato de metilo



Una solución de ácido 2,2,2-tricloroacético (16,30 g, 100 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió lentamente a través de un embudo de adición a una solución de dietilcinc (hexanos 1 M, 100 ml, 100 mmol) a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, después se añadió diyodometano (8 ml, 100 mmol) gota a gota a través de una jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió lentamente una solución del Intermedio A-15C (7,42 g, 33,2 mmol) en diclorometano (20 ml) a través de un embudo de adición. La solución se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl 1 M. La mezcla de reacción se transfirió a una ampolla de decantación y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla de producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 % de EtOAC/heptano durante 15 minutos, columna de 220 g) para obtener el Intermedio A-15D (4,7 g, 19,81 mmol, 60,0 % de rendimiento). HPLC: TR = 2,66 min (H₂O/MeOH con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): m/z = 260 [M+Na]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,68-7,57 (m, 2H), 7,57-7,41 (m, 1H), 4,03-3,82 (m, 4H), 0,94-0,78 (m, 4H).

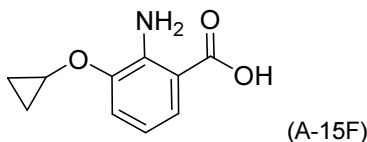
Intermedio A-15E: Ácido 3-ciclopropoxi-2-nitrobenzoico



Una solución de Intermedio A-15D (4,7 g, 19,81 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (30 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (2,88 g, 120 mmol) en agua (15 ml, 833 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. La suspensión acuosa resultante se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el Intermedio A-15E (4,35 g, 19,8 mmol, 98 % de rendimiento). HPLC: TR = 2,186 min (H₂O/MeOH con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 2,1

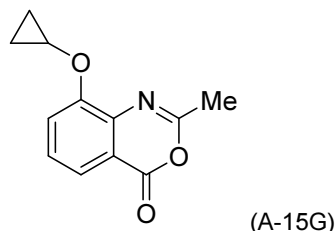
x 30 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): m/z = 246 $[M+Na]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,68-7,46 (m, 2H), 4,02 (tt, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 1,00-0,52 (m, 4H).

Intermedio A-15F: Ácido 2-amino-3-ciclopropoxibenzoico



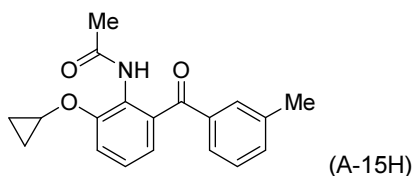
Una mezcla del Intermedio A-15E (420 mg, 1,882 mmol), cinc (1230 mg, 18,82 mmol) y cloruro de amonio (1007 mg, 18,82 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después la mezcla de reacción se diluyó con agua. La mezcla se acidificó levemente y después se extrajo con DCM (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el Intermedio A-15F en forma de un aceite de color castaño. HPLC: TR = 1,96 min ($H_2O/MeOH$ con TFA, Sunfire C18 3,5 μm , 2,1 x 30 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): m/z = 194,12 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,67-7,43 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 0,82-0,63 (m, 4H).

Intermedio A-15G: 8-ciclopropoxi-2-metil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona



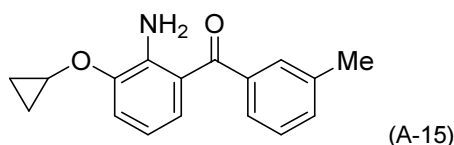
Una solución del Intermedio A-15F (1 g, 5,18 mmol) y anhídrido acético (4,88 ml, 51,8 mmol) se calentó a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío y el residuo se diluyó con tolueno y se concentró para obtener el Intermedio A-15G. HPLC: TR = 1,22 min ($H_2O/MeOH$ con TFA, Sunfire C18 3,5 μm , 2,1 x 30 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): m/z = 218,12 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,82 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,55-7,37 (m, 1H), 4,02-3,75 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,08-0,74 (m, 4H).

Intermedio A-15H: N-(2-ciclopropoxi-6-(3-metilbenzoyl)fenil)acetamida



Una solución del Intermedio A-15G (1 g, 4,60 mmol) en éter (5 ml) y tolueno (10 ml) se enfrió a -10 °C (metanol/hielo). Se añadió gota a gota una solución de bromuro de m-tolilmagnesio (5,06 ml, 5,06 mmol) durante 10 minutos. Una vez que se completó la adición, el matraz se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después la solución se enfrió a -10 °C y se añadieron 40 ml de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 M y después con agua y se concentró al vacío. El residuo se usó en la siguiente reacción en el estado en que se encontraba. HPLC: TR = 2,808 min ($H_2O/MeOH$ con TFA, Sunfire C18 3,5 μm , 2,1 x 30 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): m/z = 310,05 $[M+H]^+$.

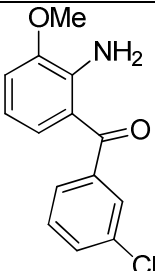
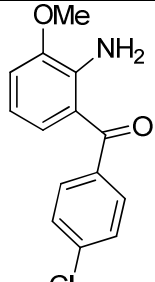
Intermedio A-15: (2-amino-3-ciclopropoxifenil)(m-tolil)metanona



Una solución del Intermedio A-15H (495 mg, 1,6 mmol) en etanol (10 ml) y HCl 6 N (5 ml) se calentó a 90 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, después se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con hidróxido de sodio 1 N, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La mezcla de producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 % al 100 % de EtOAc/heptano durante 10 minutos, columna de 12 g) para aislar el Intermedio A-15 (250 mg, 0,935 mmol, 58,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. HPLC: TR = 3,58 min (H₂O/MeOH con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): m/z = 268,02 [M+H]⁺.

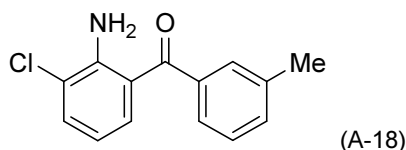
- 10 Los compuestos que se enumeran a continuación en la Tabla 3 (Intermedios A-16 a A-17) se prepararon de acuerdo con el procedimiento de síntesis general descrito para el Intermedio A-15, usando el reactivo de anilina y organometálico adecuados, obtenidos mediante los métodos conocidos por los expertos en la materia.

Tabla 3

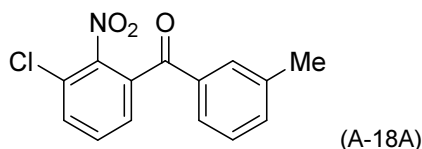
Intermedio	Estructura	Nombre	TR de HPLC (min) ¹	CL/EM [M+H] ⁺
A-16		(2-amino-3-metoxifenil)(3-clorofenil)metanona	2,15	262
A-17		(2-amino-3-metoxifenil)(4-clorofenil)metanona	2,14	262

¹H₂O/CH₃CN con NH₄OAc, PUROSPHER® STAR RP-18 3,5 µm, 4 x 55 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220 nm.

Intermedio A-18: (2-amino-3-clorofenil)(m-tolil)metanona



Intermedio A-18A: (3-cloro-2-nitrofenil)(m-tolil)metanona



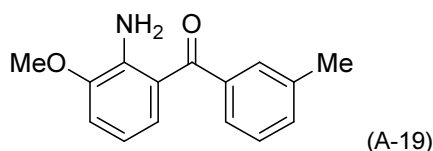
Una solución de ácido 3-cloro-2-nitrobenzoico (2,5 g, 12,40 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,194 ml, 13,64 mmol) y después con DMF (0,096 ml, 1,240 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfriar a 0 °C, se añadió una solución 1 M de bromuro de m-tolil magnesio (24,81 ml, 24,81 mmol). Después de 1 h, se añadió otra porción de bromuro de m-tolil magnesio (24,81 ml, 24,81 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo (200 ml) y HCl 1 N (150 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, del 0 % al 100 % de disolvente A/B = acetato de etilo/heptano,

REDISEP® SiO₂ de 120 g) para obtener el Intermedio A-18A (0,700 g, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,52-7,46 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

5 Intermedio A-18:

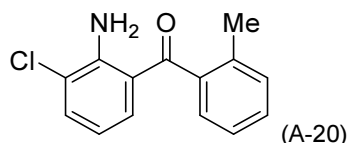
Una mezcla del Intermedio A-18A (0,710 g, 2,58 mmol) en THF (7,5 ml), etanol (14,75 ml) y agua (3,7 ml) se trató con cloruro de amonio acuoso saturado (4 ml) y hierro en polvo (0,647 g, 11,59 mmol). Después la mezcla se calentó a 100 °C con agitación. Después 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se dividió en acetato de etilo (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (75 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 1 vez). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, del 0 % al 100 % de disolvente A/B = acetato de etilo/heptano, REDISEP® SiO₂ de 24 g) para obtener el Intermedio A-18 (0,417 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,61 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

Intermedio A-19: (2-amino-3-metoxifenil)(*m*-tolil)metanona

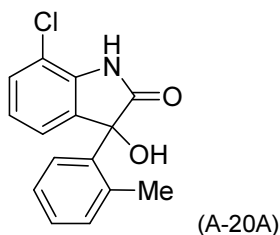


El Intermedio A-19 se preparó a partir del ácido 3-metoxi-2-nitrobenzoico de acuerdo con el procedimiento de síntesis general descrito para el Intermedio A-18. TR de HPLC = 2,21 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220 nm). [M+H]⁺ = 246.

25 Intermedio A-20: (2-amino-3-clorofenil)(*o*-tolil)metanona



Intermedio A-20A: 7-cloro-3-hidroxi-3-(*o*-tolil)indolin-2-ona



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se enfrió una solución de 7-cloroindolin-2,3-diona (1 g, 5,51 mmol) en THF (10 ml) en un baño de hielo/agua. Se añadió una solución de bromuro de *o*-tolilmagnesio (2 M, 5,51 ml, 11,01 mmol) y la mezcla de reacción se retiró del baño de enfriamiento y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el Intermedio A-20A. EM(EN): *m/z* = 272 [M-H]⁻; HPLC: TR = 2,478 min (H₂O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm).

40 Intermedio A-20:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se calentó una solución de ferrocianuro de potasio (5,28 g, 14,33 mmol), NaHCO₃ (1,25g, 14,88 mmol) y NaOH (0,22 g, 5,51 mmol) en agua (45 ml) a 100 °C. Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución del Intermedio A-20A (1,5 g, 5,51 mmol) en THF (2 ml) durante 5 min, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 17 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se trató con carbón activado, se secó sobre MgSO₄, se secó y se concentró para obtener el Intermedio A-20 (1,208 g, 89 %). EM(EN): *m/z* = 246 [M+H]⁺; HPLC: TR = 3,208 min (H₂O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H),

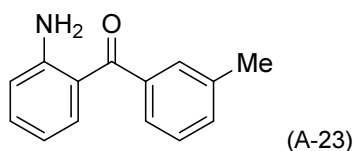
7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H).

- 5 Los compuestos que se enumeran a continuación en la Tabla 4 (Intermedios A-21 a A-22) se prepararon de acuerdo con el procedimiento de síntesis general descrito para el Intermedio A-20, usando el reactivo de isatina y organometálico adecuado.

Tabla 4

Intermedio	Estructura	Nombre	TR de HPLC (min)	CL/EM [M+H] ⁺
A-21		(2-amino-3-clorofenil)(3-ciclopropilfenil)metanona	3,69 ¹	272
A-22		(2-amino-3-bromofenil)(fenil)metanona	1,89 ²	330
¹ MeOH/H ₂ O/TFA al 0,1 %, Waters Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, 1 ml/min, 4 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm).				
² H ₂ O/CH ₃ CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm.				

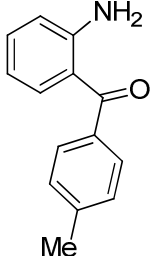
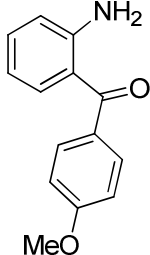
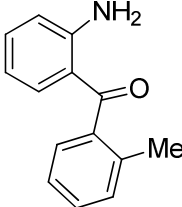
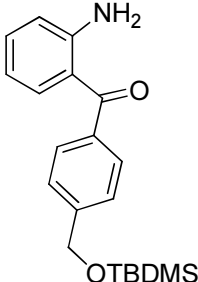
- 10 Intermedio A-23: (2-aminofenil)(m-tolil)metanona



- 15 A un matraz de fondo redondo de 250 ml, cargado con magnesio (0,947 g, 39,0 mmol) y éter dietílico (50,0 ml), se le añadieron 2 gotas de dibromoetano. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 min y después se retiró del calor. Después, se añadió lentamente 1-bromo-3-metilbenceno (5 g, 29,2 mmol) en éter dietílico (50 ml), en porciones hasta que se obtuvo el reflujo. Se añadió gota a gota el bromuro resultante para mantener el reflujo. Después de la adición, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Después, se añadió lentamente 2-aminobenzonitrilo (1,151 g, 9,74 mmol) en éter dietílico (50,0 ml) durante 10 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. El volumen de la mezcla de reacción se redujo a 1/3 y se añadieron 100 g de hielo picado y 50 ml de HCl 6 N con agitación. Después de 3 h a temperatura ambiente, el pH se ajustó a pH 8 con NaOH 5 N y la reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (50 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, del 0 % al 70 % de disolvente A/B = acetato de etilo/heptano, REDISEP® SiO₂ de 80 g) para obtener el Intermedio A-23 (1,84 g, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44-7,23 (m, 6H), 7,08 (s. a., 2H), 6,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).
- 20
- 25

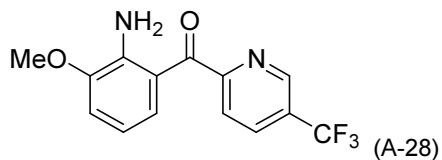
- 30 Los compuestos que se enumeran a continuación en la Tabla 5 (Intermedios A-24 a A-27) se prepararon de acuerdo con el procedimiento de síntesis general descrito para el Intermedio A-23, usando el haluro de arilo y nitrilo de arilo adecuados.

Tabla 5

Intermedio	Estructura	Nombre	TR de HPLC ¹ min	CL/EM [M+H] ⁺
A-24		(2-aminofenil)(p-tolil) metanona	1,90	212
A-25		(2-aminofenil)(4-metoxifenil)metanona	1,73	228
A-26		(2-aminofenil)(o-tolil)metanona	1,90	212
A-27		(2-aminofenil)(4-(((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)metil) fenil)metanona	2,55	342

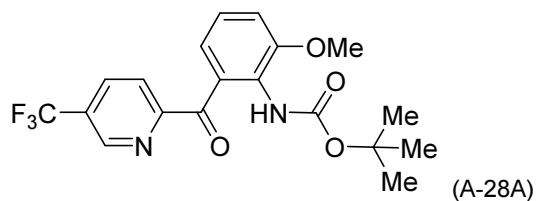
¹ H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220 nm.

Intermedio A-28: (2-amino-3-metoxifenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



5

Intermedio A-28A: (2-metoxi-6-(5-(trifluorometil)picolinoil)fenil)carbamato de *tert*-butilo

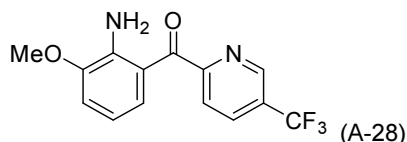


10

A una solución agitada fría (-23 °C) de 2-metoxifenilcarbamato de *tert*-butilo (443,3 mg, 1,986 mmol) en éter (5 ml) en N₂, se le añadió *t*-BuLi (2,6 ml, 4,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción, se le añadió gota a gota una solución de 5-(trifluorometil)picolinato de metilo (501,3 mg, 2,44 mmol) en éter (10 ml) a través de una cánula durante 5 min. Después de 2 h, la mezcla de reacción

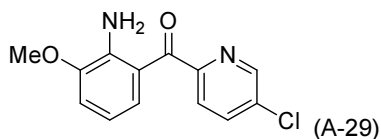
se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora más y después la reacción se inactivó mediante la adición de agua con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con NaCl saturado, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener un sólido de color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, del 0 % al 100 % de disolvente A/B = hexano/EtOAc, REDISEP® SiO₂ de 40 g) para obtener el Intermedio A-28A (546,8 mg, 69,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,83-8,88 (1 H, m), 8,24 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,07 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz), 7,25 (1 H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,18-7,24 (1 H, m), 7,09 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 6,95 (1 H, s), 3,93 (3 H, s), 1,25 (9 H, s).

10 Intermedio A-28:



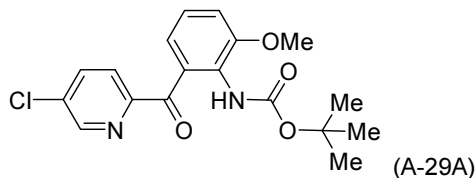
15 A una solución agitada del Intermedio A-28A (545 mg, 1,375 mmol) en DCM (15 ml), se le añadió TFA (0,106 ml, 1,375 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (30 ml) y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, del 0 % al 20 % de disolvente A/B = DCM/MeOH, REDISEP® SiO₂ de 40 g, que se cargó con una solución de DCM) para obtener el producto Intermedio A-28 (376,8 mg, 93 % de rendimiento): RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,94-8,99 (1 H, m), 8,11 (1 H, dt, *J* = 8,1, 1,1 Hz), 7,86 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,17 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz), 6,89 (1 H, dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz), 6,55 (1 H, m, *J* = 16,1 Hz), 3,92 (3 H, s).

Intermedio A-29: (2-amino-3-metoxifenil)(5-cloropiridin-2-il)metanona



25

Intermedio A-28A: (2-(5-cloropicolinoil)-6-metoxifenil)carbamato de *terc*-butilo



30 A una solución agitada fría (-23 °C) de 2-metoxifenilcarbamato de *terc*-butilo (548 mg, 2,454 mmol) en éter (6 ml) en N₂, se le añadió *t*-BuLi (3,2 ml, 5,44 mmol). Después de agitar durante 2,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción, se le añadió gota a gota una solución de 5-cloropicolinato de etilo (564,5 mg, 3,04 mmol) en éter (12 ml) a través de una cánula durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, a la mezcla de reacción, se le añadió H₂O con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se separó, se lavó con NaCl saturado, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener el producto Intermedio A-29A (511,5 mg, 57,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,55 (1 H, dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz), 8,08 (1 H, dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz), 7,80 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 7,16-7,25 (2 H, m), 7,06 (1 H, dd, *J* = 7,5, 2,2 Hz), 6,90 (1 H, s), 3,92 (3 H, s), 1,28 (9 H, s).

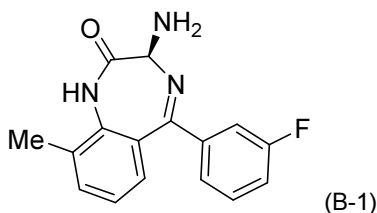
40

Intermedio A-29:

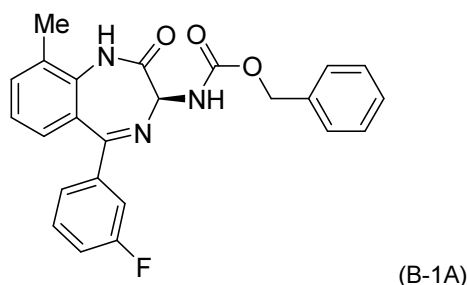
45 A una solución agitada del Intermedio A-29A (511,5 mg, 1,410 mmol) en DCM (14 ml), se le añadió TFA (14 ml, 182 mmol). Después de 60 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se volvió a disolver en DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para obtener el Intermedio A-29 (402,1 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color ámbar: TR de HPLC = 2,763 min. (Waters Sunfire C18 2,5 μm 2,1 x 30 mm, MeOH/H₂O/TFA, 4 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm), RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,66 (1 H, dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz), 7,85 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 7,75 (1 H, dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz), 7,25 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz), 6,89 (1 H, dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz), 6,55 (1 H, dd, *J* = 8,3, 7,8 Hz), 4,74 (2 H, s. a.), 3,91 (3 H, s). EM(EN): *m/z* = 263 [M+H⁺].

50

Intermedio B-1: (S)-3-amino-5-(3-fluorofenil)-9-metil-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona



5 Intermedio B-1A: (5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-bencilo



10 En un matraz de fondo redondo de 1 l, se enfrió una solución de ácido 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-((fenoxicarbonil)amino)acético (*J. Org. Chem.*, 55:2206-2214 (1990)) (19,37 g, 62,0 mmol) en THF (135 ml) en un baño de hielo/agua y se trató con cloruro de oxalilo (5,43 ml, 62,0 mmol) y 4 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Después, se añadió una solución del Intermedio A-1 (7,11 g, 31,0 mmol) en THF (35 ml) y la solución resultante se retiró del baño de hielo/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después la mezcla se trató con una solución de amoníaco (7 M en MeOH) (19,94 ml, 140 mmol). Después de 15 min, se le

15 añadió otra porción de amoníaco (7 M en MeOH) (19,94 ml, 140 mmol) y la mezcla resultante se cerró herméticamente en N₂ y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a ~1/2 del volumen, después se diluyó con AcOH (63 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con 500 ml agua para obtener un precipitado. Se

20 añadieron hexano y Et₂O y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para formar un sólido de color naranja. Se retiró el Et₂O en un flujo de nitrógeno y la capa acuosa decantó. El residuo se trituró con 40 ml de iPrOH y se agitó a temperatura ambiente para obtener un precipitado de color blanco. El sólido se filtró, se lavó con iPrOH y después se secó en un filtro en un flujo de nitrógeno para obtener el Intermedio B-1A racémico (5,4 g, 41,7 % de rendimiento).

25 El Intermedio B-1A racémico (5,9 g, 14,3 mmol) se resolvió usando las condiciones de SFC quiral que se describen a continuación. El estereoisómero deseado se recolectó como el segundo pico en orden de elución: Instrumento: Berger SFC MGIII, columna: CHIRALPAK® IC 25 x 3 cm, 5 cm; temp. de columna: 45 °C; fase móvil: CO₂/MeOH (45/55); caudal: 160 ml/min; detección a 220 nm.

30 Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio B-1A (2,73 g, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: TR = 3,075 min (H₂O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). TR de HPLC quiral: 8,661 min (AD, 60 % (EtOH/MeOH)/heptano) > 99 %ee. EM(EN): *m/z* = 418,3 [M+H⁺]; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 8H), 7,25-7,17 (m, 2H), 5,10-5,04 (m, 3H), 2,42 (s, 3H).

35 Intermedio B-1: (S)-3-amino-5-(3-fluorofenil)-9-metil-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona.

40 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución del Intermedio B-1A (2,73 g, 6,54 mmol) en ácido acético (12 ml) se trató con HBr, al 33 % en HOAc (10,76 ml, 6,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluyó con Et₂O para obtener un precipitado de color amarillo. El sólido de color amarillo se filtró y se aclaró con Et₂O en nitrógeno. El sólido se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se añadió agua (se formó un precipitado de color blanco). La suspensión se volvió lentamente básica con NaHCO₃ saturado. El precipitado pegajoso resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, después se filtró y se concentró a sequedad para obtener el Intermedio B-1 (1,68 g, 91 % de

45 rendimiento) en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM(EN): *m/z* = 284,2 [M+H⁺]; HPLC: TR = 1,72 min (H₂O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,01 (s. a., 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 3H), 7,22-7,11 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 2,55 (s. a., 2H), 2,41 (s, 3H).

50

Los compuestos que se enumeran a continuación en la Tabla 6 (Intermedios B-2 a B-3) se prepararon de acuerdo con el procedimiento de síntesis general descrito para el Intermedio B-1, usando los materiales de partida, el Intermedio A-10 y el Intermedio A-4, respectivamente.

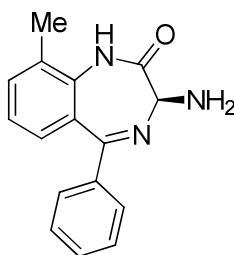
5

Tabla 6

Intermedio	Estructura	Nombre	TR de HPLC (min)	CL/EM [M+H] ⁺
B-2 ^a		(S)-3-amino-5-(3-clorofenil)-9-isopropil-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	2,61 ¹	328
B-3 ^b		(S)-3-amino-5-(3-clorofenil)-9-metil-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	0,73 ²	330,1

¹ MeOH/H₂O/TFA al 0,1 %, Waters Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, 1 ml/min, 4 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm.
² H₂O/CH₃CN con TFA al 0,05 %, BEH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, gradiente (2 %-98 %) = 1 min, longitud de onda = 220 nm.
 Condiciones de separación quiral:
^a Instrumento: Berger SFC MGIII; columna: Lux Cell-4, 250 x 30 mm de DI, 5 µm, temp. de columna: 45 °C; fase móvil: CO₂/MeOH (70/30); caudal: 200 ml/min; detección 220 nm.
^b Instrumento: Berger SFC MGIII, columna: CHIRALPAK® IC 25 x 3 cm, 5 µm; temp. de columna: 45 °C; fase móvil: CO₂/MeOH (55/45); caudal: 180 ml/min; detección a 220 nm.

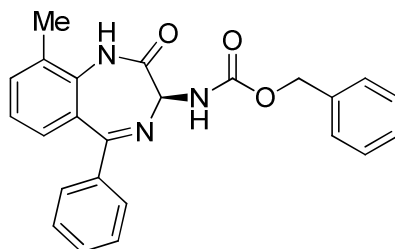
Intermedio B-4: (S)-3-amino-9-metil-5-fenil-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona



(B-4)

10

Intermedio B-4A: (9-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-bencilo



(B-4A)

- 15 Una mezcla de ácido 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)acético (5,50 g, 16,87 mmol) se suspendió en THF (40,9 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (1,477 ml, 16,87 mmol) y después 50 µl de DMF. Se observó desprendimiento de gas. Después de 2 h, se añadió una solución del Intermedio A-9 (1,62 g, 7,67 mmol) y N-metilmorfolina (2,53 ml, 23,00 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó gradualmente. Después de 3,5 h, se añadió amoníaco (7 M en MeOH) (21,29 ml, 149 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla, se le añadieron 5 ml de amoníaco 7 M y la mezcla
- 20

de reacción se agitó durante 5 horas. Después la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, NaOH 1 M y salmuera. La capa orgánica se concentró y se suspendió en ácido acético (15,34 ml) y después se añadió acetato de amonio (2,96 g, 38,3 mmol). Después de 4,5 horas, se añadió H₂O para precipitar el producto. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire para obtener el Intermedio B-4A (2,48 g, 81 %).

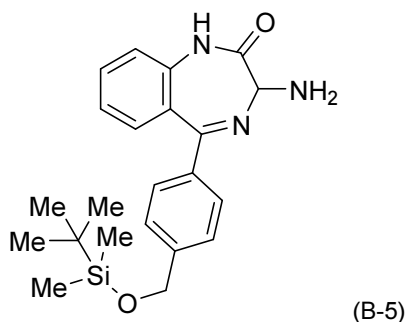
5 HPLC: TR = 1,01 min (H₂O/CH₃CN con TFA, BEH C18 1,75 µm, 2,1 x 50 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): m/z = 400,3 [M+H]⁺.

El Intermedio B-4A racémico (10,8 g, 27,0 mmol) se resolvió usando las condiciones de SFC quiral que se describen a continuación. El estereoisómero deseado se recolectó como el primer pico en orden de elución: Instrumento: Berger SFC MGIII, columna: OJ-H 25 X 3 cm, 5 cm; temp. de columna: 45 °C; fase móvil: CO₂/MeOH (70/30); caudal: 200 ml/min; detección a 220 nm. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio B-4A (2,67 g, 6,68 mmol) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: TR = 2,761 min (H₂O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). EM(EN): m/z = 400,3 [M+H]⁺.

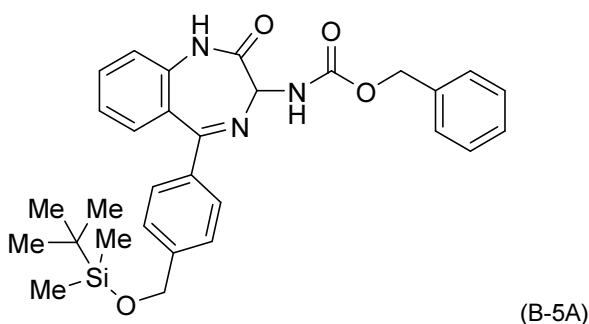
15 Intermedio B-4:

Una solución del Intermedio B-4A (2,6 g, 6,51 mmol) en 33 % de HBr en HOAc (10,71 ml, 65,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter dietílico y el sólido de color amarillo resultante se recolectó mediante filtración y se aclaró con éter. El sólido higroscópico se disolvió en MeOH, se concentró y se secó al vacío para obtener el Intermedio B-4 (2,59 g, 93 %). HPLC: TR = 1,433 min (H₂O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). EM(EN): m/z = 266,0 [M+H]⁺.

25 Intermedio B-5: 3-amino-5-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona



Intermedio B-5A: (5-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamato de bencilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una suspensión de ácido 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-(benciloxycarbonilamino)acético (0,952 g, 2,92 mmol) y del Intermedio A-27 (0,83 g, 2,430 mmol) en DCM (20 ml) se trató con una solución de DCC (0,602 g, 2,92 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. A la mezcla de reacción, se le añadió Na₂CO₃ saturado (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró, las capas se separaron y la fase orgánica se concentró a sequedad. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con MeOH (10 ml) y se añadió amoníaco 2 N en metanol (14,58 ml, 29,2 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Después se añadió AcOH (13,91 ml, 243 mmol) directamente a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 72 h. El pH de la reacción se ajustó a pH 12 con NaHCO₃ saturado. La mezcla de reacción se dividió en DCM (100 ml) y salmuera (50 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, del 0 % al 75 % de disolvente A/B = acetato de etilo/heptano, REDISEP® SiO₂ de 80 g). La concentración de las

fracciones adecuadas produjo una muestra que se purificó nuevamente mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, del 0 % al 60 % de disolvente A/B = acetato de etilo/heptano, REDISEP® SiO₂ de 40 g). La concentración de las fracciones adecuadas produjo el Intermedio B-5A (0,368 g, 29 %). TR de CL/EM = 2,472 min, de 10/90 a 90/10 (MeOH/H₂O/TFA al 0,1 %, Waters Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, 1 ml/min, 2 min de gradiente, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): *m/z* = 530 [M+1]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,43-7,28 (m, 10H), 7,29-7,21 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 0,95-0,88 (m, 9H), 0,13-0,03 (m, 6H).

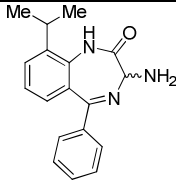
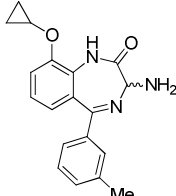
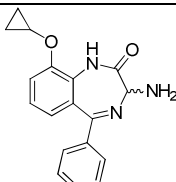
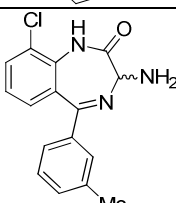
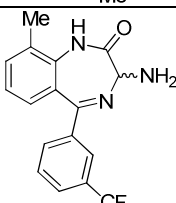
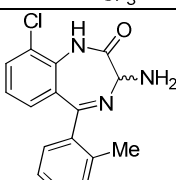
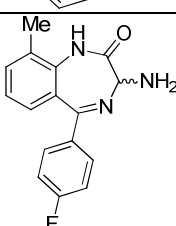
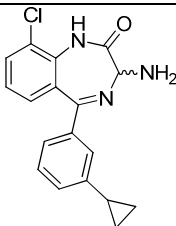
Intermedio B-5:

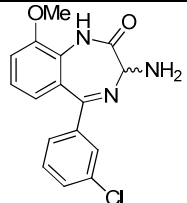
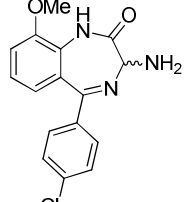
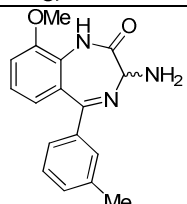
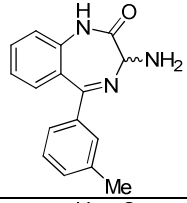
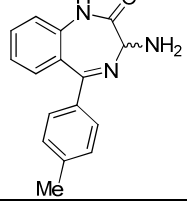
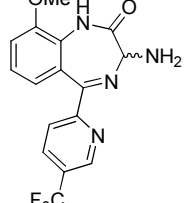
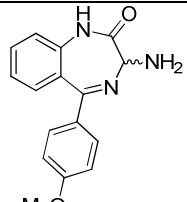
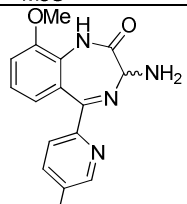
Una solución del Intermedio B-5A (330 mg, 0,623 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se trató con Pd/C al 20 % (agua al 50 %) (200 mg, 0,623 mmol) para obtener una suspensión. La mezcla de reacción se purgó 3 veces con vacío y nitrógeno y después se purgó 3 veces con vacío e hidrógeno. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró en CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el Intermedio B-5 (0,190 g, 77 %). HPLC: TR = 2,0,3 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220 nm). CL/EM: M+H = 396; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s. a., 1H), 7,59 (ddd, *J* = 8,3, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 0,94-0,91 (m, 9H), 0,10 (s, 6H).

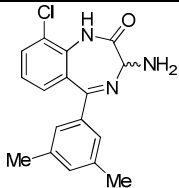
Los compuestos que se enumeran a continuación en la Tabla 7 (Intermedios B-6 a B-26) se prepararon de acuerdo con el procedimiento de síntesis general descrito para el Intermedio B-1 y los Intermedios B-4 a B-5, usando el material de partida indicado.

Tabla 7

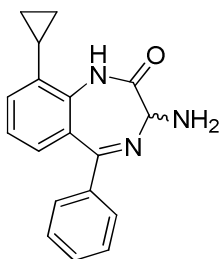
Intermedio	Estructura	Nombre	TR de HPLC (min)	CL/EM [M+H] ⁺	Material de partida
B-6		3-amino-9-cloro-5-(3,4-dimetilfenil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	0,73 ¹	314	A-2
B-7		3-amino-5-(3-clorofenil)-9-etil-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	2,24 ²	314,11	A-11
B-8		3-amino-9-etil-5-(m-tolil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	2,33 ²	294,13	A-12
B-9		3-amino-5-(m-tolil)-9-(trifluorometil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,84 ³	334,3	A-5
B-10		3-amino-9-isopropil-5-(m-tolil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	2,51 ²	308	A-13

B-11		3-amino-9-isopropil-5-fenil-1H-benzo[e][1,4] diazepin-2(3H)-ona	2,29 ²	294	A-14
B-12		3-amino-9-ciclopropoxi-5-(m-tolil)-1H-benzo[e][1,4] diazepin-2(3H)-ona	2,36 ²	333,08	A-15
B-13		3-amino-9-ciclopropoxi-5-fenil-1H-benzo[e][1,4] diazepin-2(3H)-ona	2,18 ²	308,14	A-6
B-14		3-amino-9-cloro-5-(m-tolil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,47 ⁴	300	A-18
B-15		3-amino-9-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	0,73 ⁶	334,0	A-7
B-16		3-amino-9-cloro-5-(o-tolil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,78 ⁷	300	A-20
B-17		3-amino-5-(4-fluorofenil)-9-metil-1H-benzo[e][1,4] diazepin-2(3H)-ona	0,65 ⁶	284,0	A-8
B-18		3-amino-9-cloro-5-(3-ciclopropilfenil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	2,29 ²	326,12	A-21

B-19		3-amino-5-(3-clorofenil)-9-metoxi-1H-benzo[e][1,4] diazepin-2(3H)-ona	2,18 ⁴	316	A-16
B-20		3-amino-5-(4-clorofenil)-9-metoxi-1H-benzo[e][1,4] diazepin-2(3H)-ona	2,23 ⁴	316	A-17
B-21		3-amino-9-metoxi-5-(m-tolil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,45 ⁴	296	A-19
B-22		3-amino-5-(m-tolil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,39 ⁴	266	A-23
B-23		3-amino-5-(p-tolil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,38 ⁴	266	A-24
B-24		3-amino-9-metoxi-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,79 ⁵	351	A-28
B-25		3-amino-5-(4-metoxifenil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,28 ⁴	282	A-25
B-26		3-amino-5-(5-cloropiridin-2-il)-9-metoxi-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,58 ⁵	317	A-29

B-27		3-amino-9-cloro-5-(3,5-dimetilfenil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	0,72 ¹	314	A-3
¹ H ₂ O/CH ₃ CN con TFA, BEH C18 1,75 µm, 2,1 x 50 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220 nm. ² MeOH/H ₂ O/TFA al 0,1 %, Waters Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, 1 ml/min, 4 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm. ³ H ₂ O/MeOH con TFA al 0,1 %, Luna C18 3 µm, 4,6 x 30 mm, gradiente = 3,5 min, longitud de onda = 220 nm. ⁴ H ₂ O/CH ₃ CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220 nm. ⁵ Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 3,5 µm; H ₂ O/MeOH/TFA, gradiente = 4 min, longitud de onda = 254 nm. ⁶ H ₂ O/CH ₃ CN con TFA al 0,05 %, BEH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, gradiente (2 %-98 %) = 1 min, longitud de onda = 220. ⁷ H ₂ O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® ODS S5, 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm.					

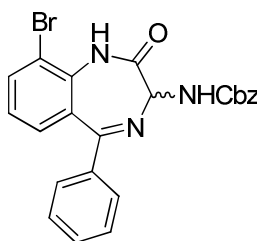
Intermedio B-28: 3-amino-9-ciclopropil-5-fenil-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona



(B-28)

5

Intermedio B-28A: (9-bromo-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamato de bencilo

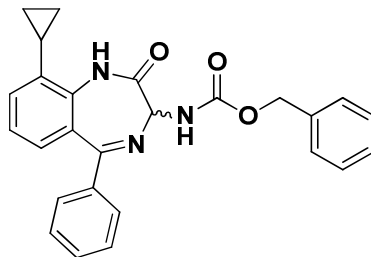


(B-28A)

- 10 El Intermedio B-28A se preparó a partir del Intermedio A-22 mediante los procedimientos generales descritos para el Intermedio B-1. HPLC: TR = 2,048 min (H₂O/MeOH con TFA, Ascentis Express C18 2,7 µm, 2,1 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); EM(EN): *m/z* = 464 [M+H⁺].

Intermedio B-28B: (9-ciclopropil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamato de bencilo

15



(B-28B)

- 20 A una mezcla agitada del Intermedio B-28A (2,00 g, 4,31 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (946 mg, 1,29 mmol), fosfato de potasio dibásico (2,25 g, 12,9 mmol) y éster del ácido ciclopropilborónico y ácido metiliminodiacético (1,70 g, 8,61 mmol) en dioxano (12 ml) en nitrógeno, se le añadió agua (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 20 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice de 1 pulgada y en la parte superior se colocó un lecho de CELITE® de 1/2 pulgada. Se volvió a eluir con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

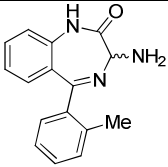
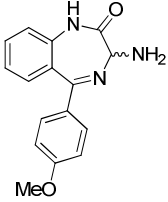
(Teledyne ISCO CombiFlash, del 0 % al 17 % de disolvente A/B = DCM/acetona, REDISEP® SiO₂ de 120 g, que se detectó a 254 nM y se controló a 220 nM). La concentración de las fracciones adecuadas produjo el Intermedio B-28B (1,20 g, 65 %). HPLC: TR = 3,246 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm). EM(EN): m/z = 426,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,32 (m, 10H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,09-0,95 (m, 2H), 0,87-0,78 (m, 1H), 0,61-0,52 (m, 1H).

Intermedio B-28:

El Intermedio B-28 se preparó a partir del Intermedio B-28A mediante tratamiento con HBr al 33 %/ácido acético de acuerdo con el procedimiento general detallado para el Intermedio B-1. HPLC: TR = 2,085 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm). CL/EM: M+H = 292,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 9,01 (s, 3H), 7,65-7,48 (m, 5H), 7,38 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,14-0,98 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 1H), 0,67-0,56 (m, 1H).

Los siguientes Intermedios (B-29 a B-30) se prepararon de acuerdo con los métodos generales descritos para el Intermedio B-5 del material de partida indicado.

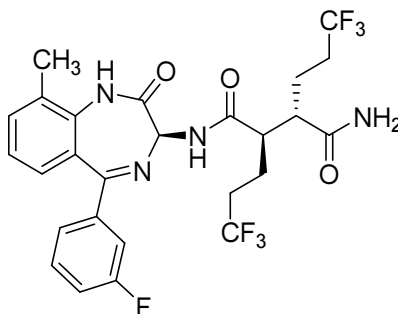
Tabla 8

Intermedio	Estructura	Nombre	RT de HPLC (min) ¹	CL/EM [M+H] ⁺	Material de partida
B-29		3-amino-5-(o-tolil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,33	266	A-26
B-30		3-amino-5-(4-metoxifenil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona	1,28	282	A-25

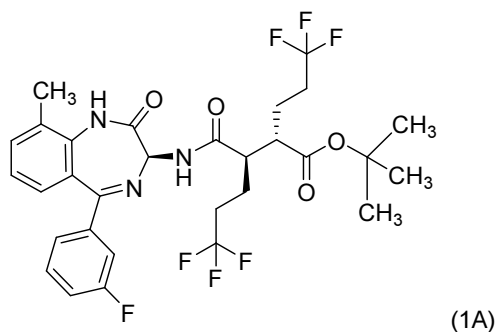
¹ H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μm, 2,1 x 30 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220 nm.

Ejemplo 1

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

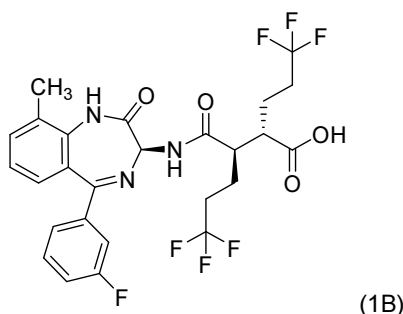


Intermedio 1A: 6,6,6-trifluoro-3-(((S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoato de (2S,3R)-*tert*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución del Intermedio B-1 (1683 mg, 5,94 mmol), Et₃N (1,656 ml, 11,88 mmol) e Intermedio S-1 en DMF (20 ml) se trató con tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (3815 mg, 11,88 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado. Se formó un precipitado de color blanquecino, que se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se secó en el filtro en un flujo de nitrógeno para obtener el Intermedio 1A (3,7 g, 99 % de rendimiento). EM(EN): m/z = 632,4[M+H]⁺; HPLC: TR = 3,635 min Pureza = 98 %. (H₂O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,53 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,46-7,30 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 2,88 (td, J = 10,4, 3,4 Hz, 1H), 2,60 (td, J = 10,2, 4,1 Hz, 1H), 2,54-2,40 (m, 1H), 2,47 (s, 3 H), 2,33-2,12 (m, 3H), 1,98-1,69 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Intermedio 1B: Ácido (2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución del Intermedio 1A (3,7 g, 5,86 mmol) en DCM (25 ml) se trató con TFA (25 ml) y la solución resultante de color naranja pálido se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después la mezcla de reacción se concentró para obtener el Intermedio 1B. HPLC: TR = 3,12 min (H₂O/MeOH con TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). EM(EN): m/z = 576,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,54 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,49-7,29 (m, 3H), 7,28-7,15 (m, 3H), 5,38 (s, a., 1H), 2,89 (td, J = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 2,67 (td, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 2,56-2,38 (m, 1H), 2,48 (s, 3 H), 2,34-2,13 (m, 3H), 2,00-1,71 (m, 4H).

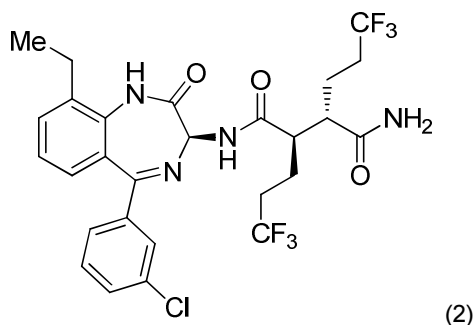
Ejemplo 1:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución del Intermedio 1B (4,04 g, 5,86 mmol) en THF (50 ml) se trató con amoníaco (2 M en iPrOH) (26,4 ml, 52,7 mmol) y después con HOBt (1,795 g, 11,72 mmol) y EDC (2,246 g, 11,72 mmol). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado. El sólido resultante se filtró, se aclaró con agua y después se secó en el filtro en un flujo de nitrógeno. El producto en bruto se suspendió en 20 ml de iPrOH, se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, después se filtró, se lavó con iPrOH y se secó al vacío para obtener 2,83 g de sólido. El sólido se disolvió en EtOH a reflujo (100 ml) y se trató lentamente con 200 mg de carbón activado, que se añadió en pequeñas porciones. La mezcla caliente se filtró a través de CELITE® y se aclaró con EtOH caliente. El filtrado se redujo a la mitad del volumen y se dejó enfriar y el precipitado de color blanco formado se filtró y se aclaró con EtOH para obtener 2,57 g de sólido de color blanco. Una segunda recristalización en EtOH (70 ml) produjo el Ejemplo 1 (2,39 g, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: TR = 10,859 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μm, 3,0 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 575,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,57-7,50 (m, 1H), 7,47-7,30 (m, 3H), 7,29-7,15 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,59 (td, J = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,53-2,41 (m, 4H), 2,31-2,10 (m, 3H),

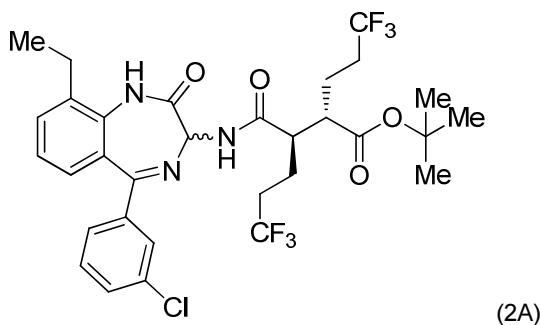
1,96-1,70 (m, 4H).

Ejemplo 2

- 5 (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

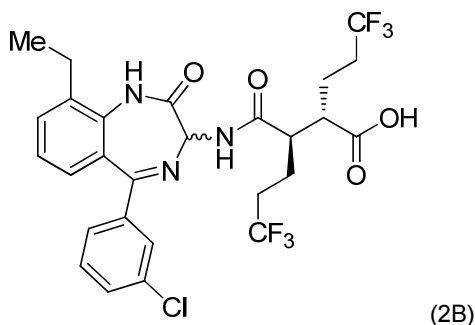


- 10 Intermedio 2A: 3-((5-(3-clorofenil)-9-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamoil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoato de (2S,3R)-*terc*-butilo



- 15 A una solución de dibromhidrato del Intermedio B-7 (130 mg, 0,273 mmol), Intermedio S-1 (100 mg, 0,273 mmol) y TBTU (105 mg, 0,328 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió TEA (0,190 ml, 1,367 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución agitada de agua con cierta cantidad de NaHCO₃ saturado. La mezcla de producto se extrajo con DCM, se lavó con solución de LiCl al 10 %, se secó y se concentró al vacío. La mezcla de producto en bruto se purificó mediante cromatografía en
- 20 gel de sílice (ISCO, del 0 % al 50 % de EtOAc/heptano durante 10 minutos, usando una columna de 12 g) para obtener el Intermedio 2A (116 mg, 0,175 mmol, 64,1 % de rendimiento). TR de HPLC = 1,20 min, H₂O/CH₃CN con TFA, BEH C18 1,75 µm, 2,1 x 50 mm, gradiente = 2 min, longitud de onda = 220 nm. EM(EN): *m/z* = 662,3 [M+H⁺].

- 25 Intermedio 2B: Ácido (2S,3R)-3-((5-(3-clorofenil)-9-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamoil)-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoico



- 30 Una solución del Intermedio 2A (115 mg, 0,174 mmol) en DCM (3 ml) se trató con TFA (0,668 ml, 1,737 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se diluyó con tolueno y nuevamente se concentró a sequedad para obtener el Intermedio 2B (87 mg, 0,144 mmol, 83 % de rendimiento). HPLC TR = 3,695 (H₂O/CH₃CN con TFA, Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 3,5 µm, 4 min de gradiente, detección a 220 nm). EM(EN): *m/z* = 606,1 [M+H⁺].

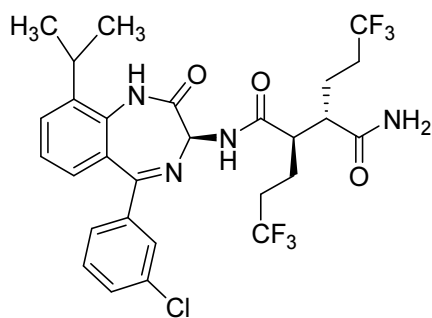
Ejemplo 2:

Una solución del Intermedio 2B (101 mg, 0,167 mmol), HOBT (77 mg, 0,500 mmol) y EDC (96 mg, 0,500 mmol) en THF (2381 μ l) se trató con amoníaco 2 N en IPA (583 μ l, 1,167 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y después se concentraron al vacío. La mezcla de producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, del 0 % al 100 % de EtOAc/heptano durante 15 minutos, usando una columna de 12 g). Después de la separación de los diastereómeros (Berger SFC MGII, IC quiral, 25 x 3 cm de DI, 5 μ m, CO₂/MeOH 92/8, 85 ml/min, detección a 220 nm), se obtuvo el Ejemplo 2 (38 mg, 38 %). HPLC: TR = 9,656 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 605,1 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,70-7,63 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,33-7,19 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,08-2,88 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,69-2,40 (m, 2H), 2,36-2,02 (m, 3H), 2,01-1,69 (m, 3H), 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con los métodos generales descritos para el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2.

Ejemplo 3

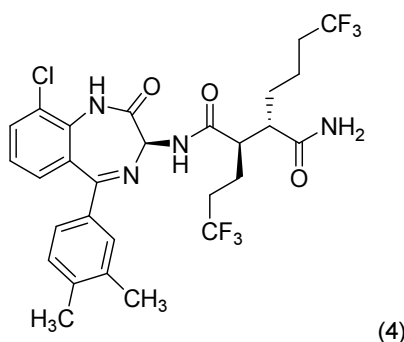
(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida



El Ejemplo 3 se preparó a partir del Intermedio B-2 y del Intermedio S-1 quirales de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. Se obtuvo el Ejemplo 3. HPLC: TR = 10,134 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 619 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,67 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 2,92-2,74 (m, 1H), 2,68-2,42 (m, 2H), 2,38-2,09 (m, 3H), 2,00-1,69 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 4

(2R,3S)-N-(9-cloro-5-(3,4-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

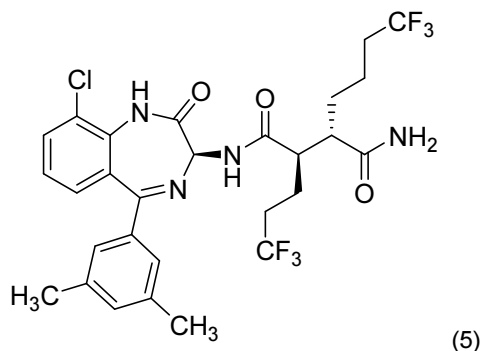


El Ejemplo 4 se preparó a partir del Intermedio B-6 y del Intermedio S-2 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. Después de la separación de los diastereómeros mediante SFC quiral (instrumento: Berger SFC MGII, columna: IC quiral 25 x 3 cm, 5 μ m; fase móvil: CO₂/MeOH 88/12, caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm), se obtuvo el Ejemplo 4. HPLC: TR = 9,771 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 619 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,76 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34-7,15 (m, 4H), 5,35 (s, 1H), 2,75 (td, J = 10,6, 4,3 Hz,

1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,05 (m, 3H), 1,86-1,66 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 3H).

Ejemplo 5

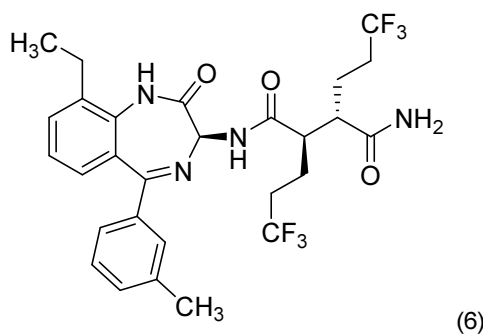
- 5 (2R,3S)-N-(9-cloro-5-(3,5-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida



- 10 El Ejemplo 5 se preparó a partir del Intermedio B-27 y del Intermedio S-2 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. Después de la separación de los diastereómeros mediante SFC quiral (instrumento: Berger SFC MGII, columna: RR Whelk O1 25 x 3 cm, 5 μ m; fase móvil: CO₂/MeOH 85/15, caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm), se obtuvo el Ejemplo 5. HPLC: TR = 9,824 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 619 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 3H), 5,36 (s, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,53 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,84-1,69 (m, 3H), 1,62-1,47 (m, 3H), 1,29 (s, 1H).

Ejemplo 6

- 20 (2R,3S)-N-((3S)-9-etil-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

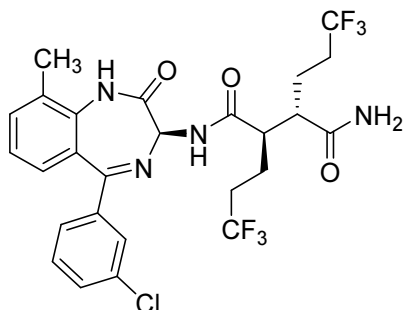


- 25 El Ejemplo 6 se preparó a partir del Intermedio B-8 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros (Berger SFC MGII, CHIRALPAK® IC, 25 x 3 cm de DI, 5 μ m, CO₂/MeOH 92/8, 85 ml/min, detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 6. HPLC: TR = 9,556 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* 585,2 = [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,60-7,52 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,38-7,16 (m, 5H), 5,37 (s, 1H), 3,04-2,89 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 2H), 2,68-2,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33-2,09 (m, 3H), 1,99-1,65 (m, 4H), 1,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 7

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

5



(7)

El Ejemplo 7 se preparó a partir del Intermedio B-3 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, columna: OD-H quiral 25 x 3 cm, 5 mm; fase móvil: CO₂/MeOH 90/10; caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 7. HPLC: TR = 9,328 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 3,0 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 591,2 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,65 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 4H), 2,33-2,14 (m, 3H), 1,95-1,74 (m, 4H).

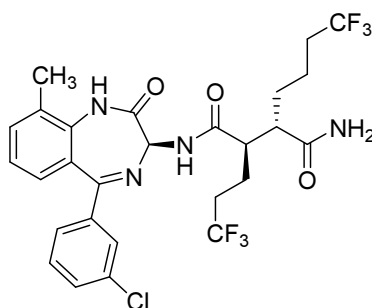
10

15

Ejemplo 8

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

20



(8)

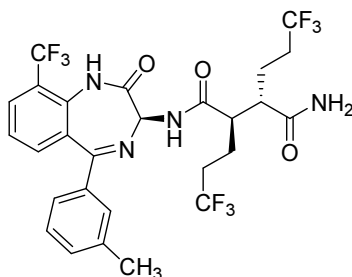
El Ejemplo 8 se preparó a partir del Intermedio B-3 y del Intermedio S-2 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, columna: Regis Welk-O R,R 25 x 3 cm, 5 mm; fase móvil: CO₂/MeOH 85/15; caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 8. HPLC: TR = 9,531 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 3,0 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 605,2 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 2,78 (td, *J* = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,60-2,46 (m, 5H), 2,30-2,11 (m, 3H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,67-1,50 (m, 3H).

25

30

Ejemplo 9

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-9-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida



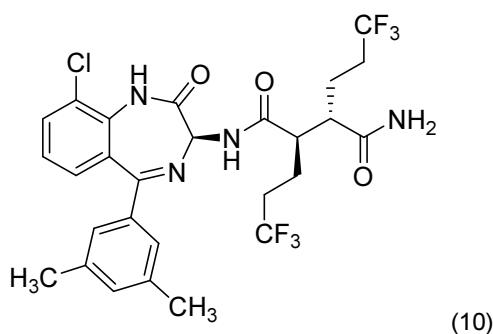
(9)

35

El Ejemplo 9 se preparó a partir del Intermedio B-9 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, columna: OD-H quirál 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: CO₂/MeOH 92/8; caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 9. HPLC: TR = 9,488 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 3,0 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 625,3[M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 2,82 (td, *J* = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,60 (td, *J* = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 2,53-2,41 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,14 (m, 3H), 1,99-1,71 (m, 4H).

10 Ejemplo 10

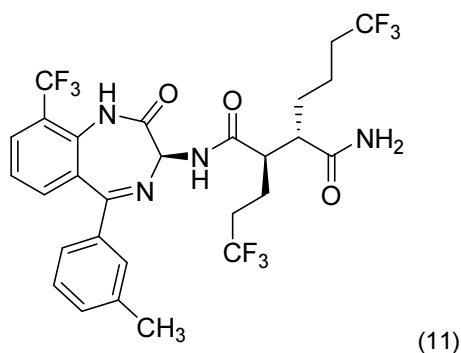
(2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3,5-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3-trifluoropropil)succinamida



El Ejemplo 10 se preparó a partir del Intermedio B-27 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros mediante SFC quirál (instrumento: Berger SFC MGIII, columna: CHIRALCEL® OD-H 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: CO₂/MeOH 92/18; caudal: 150 ml/min; detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 10. HPLC: TR = 10,878 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 605 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,15 (s, 3H), 5,39 (s, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,59 (td, *J* = 10,3, 4,2 Hz, 1H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,26-2,12 (m, 3H), 1,95-1,70 (m, 4H).

25 Ejemplo 11

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-9-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

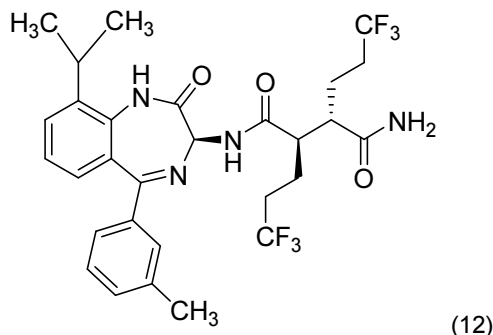


El Ejemplo 11 se preparó a partir del Intermedio B-9 y del Intermedio S-2 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, columna: OD-H quirál 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: CO₂/MeOH 92/8; caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 11. HPLC: TR = 9,699 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 3,0 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 639,3 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,61-2,42 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35-2,05 (m, 3H), 1,90-1,69 (m, 3H), 1,68-1,48 (m, 3H).

Ejemplo 12

(2R,3S)-N-((3S)-9-isopropil-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

5



(12)

El Ejemplo 12 se preparó a partir del Intermedio B-10 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros (instrumento: Berger SFC MGIII, columna: Lux Cell-4, 250 x 30 mm, 5 μ m; temp. de columna: 45 $^{\circ}$ C, fase móvil: CO₂/MeOH 88/12; detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 12. HPLC: TR = 15,924 min (MeOH/H₂O con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254); EM(EN): m/z = 599 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,63 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 4H), 7,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,52-3,37 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,64-2,42 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32-2,11 (m, 3H), 1,96-1,69 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

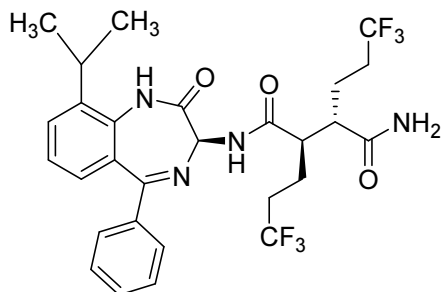
10

15

Ejemplo 13

(2R,3S)-N-((3S)-9-isopropil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

20



(13)

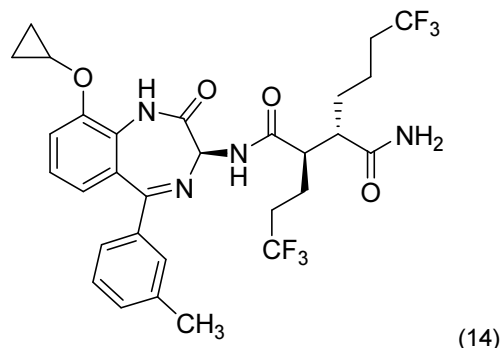
El Ejemplo 13 se preparó a partir del Intermedio B-11 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros (instrumento: Berger SFC MGII, columna: CHIRALPAK® IC 250 x 30 mm, 5 μ m; fase móvil: CO₂/MeOH 90/10; caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 13. HPLC: TR = 15,481 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 586 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,70-7,56 (m, 3H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,53-3,38 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,70-2,41 (m, 2H), 2,37-2,05 (m, 3H), 2,00-1,69 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,35-1,21 (m, 3H).

25

30

Ejemplo 14

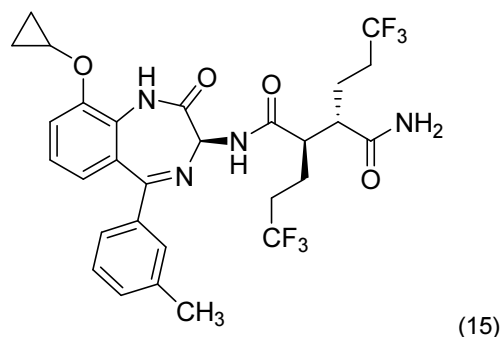
(2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida



El Ejemplo 14 se preparó a partir del Intermedio B-12 y del Intermedio S-2 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros (Berger SFC MGII, AS-H quiral 25 X 3 cm de DI, 5 μ m, CO₂/MeOH 80/20, 85 ml/min, detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 14. HPLC: TR = 10,064 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 627,20 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,65-7,56 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,37-7,16 (m, 4H), 7,00-6,84 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,06-3,91 (m, 1H), 2,87-2,68 (m, 1H), 2,64-2,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,32-2,00 (m, 3H), 1,98-1,50 (m, 4H), 1,50-1,22 (m, 2H), 1,05-0,84 (m, 4H).

Ejemplo 15

(2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

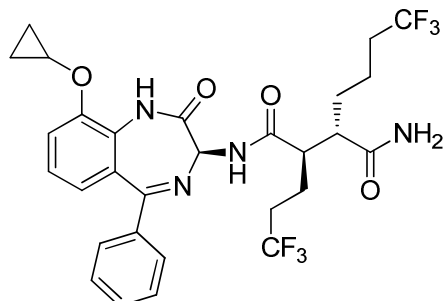


El Ejemplo 15 se preparó a partir del Intermedio B-12 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros (Berger SFC MGII, AS-H quiral 25 X 3 cm de DI, 5 μ m, CO₂/MeOH 80/20, 85 ml/min, detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 15. HPLC: TR = 9,844 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 613,25 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,63-7,58 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 4H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,55-2,39 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,32-2,09 (m, 3H), 2,01-1,65 (m, 3H), 1,52-1,23 (m, 3H), 1,03-0,84 (m, 4H).

Ejemplo 16

(2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

5



(16)

El Ejemplo 16 se preparó a partir del Intermedio B-13 y del Intermedio S-2 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros (Berger SFC MGII, AS-H quiral 25 X 3 cm de DI, 5 µm, CO₂/MeOH 80/20, 85 ml/min, detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 16. HPLC: TR = 9,74 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 613,2 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,64-7,55 (m, 3H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,62-2,41 (m, 2H), 2,18 (s, 4H), 1,90-1,68 (m, 3H), 1,68-1,33 (m, 3H), 0,93-0,86 (m, 4H).

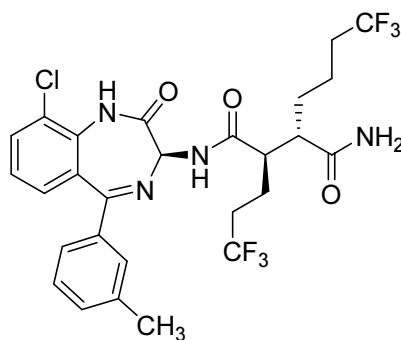
10

15

Ejemplo 17

(2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

20



(17)

El Ejemplo 17 se preparó a partir del Intermedio B-14 y del Intermedio S-2 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. El sólido se purificó mediante cromatografía SFC preparativa (Berger SFC MGII, AD-H 250 x 30 mm de DI, 5 cm, CO₂/IPA 75/25, 150 ml/min) para obtener el Ejemplo 17. HPLC: TR = 11,04 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 605,3 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 5,9, 3,3 Hz, 1H), 7,62 (s. a., 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 3H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 2H).

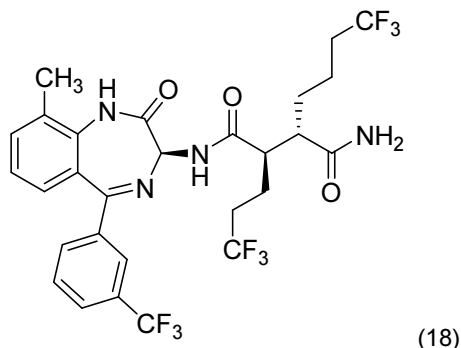
25

30

Ejemplo 18

(2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

5



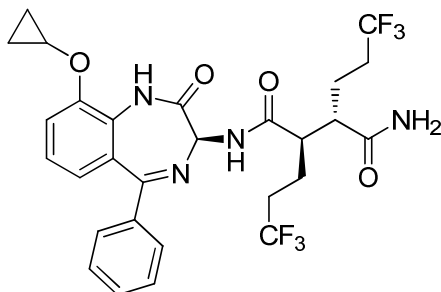
(18)

El Ejemplo 18 se preparó a partir del Intermedio B-15 y del Intermedio S-2 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, columna: Regis Welk-O R,R 25 x 3 cm, 5 mm; fase móvil: CO₂/MeOH 90/10; caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 18. HPLC: TR = 9,678 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 3,0 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 639,4 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,79 (td, *J* = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,62-2,45 (m, 5H), 2,35-2,18 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,91-1,70 (m, 3H), 1,69-1,48 (m, 3H).

Ejemplo 19

(2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

20



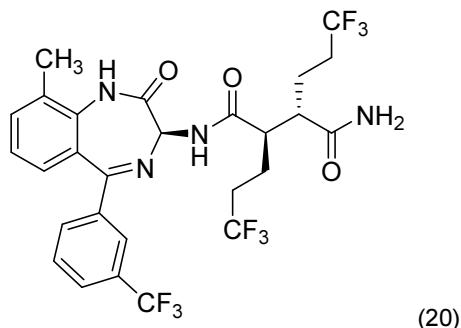
(19)

El Ejemplo 19 se preparó a partir del Intermedio B-13 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros (Berger SFC MGII, AS-H quiral 25 x 3 cm de DI, 5 µm, CO₂/MeOH 80/20, 85 ml/min, detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 19. HPLC: TR = 14,967 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 599,1 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,61 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,00 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 2,55-2,38 (m, 1H), 2,36-2,11 (m, 3H), 2,07-1,70 (m, 4H), 0,91 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H).

Ejemplo 20

(2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

5



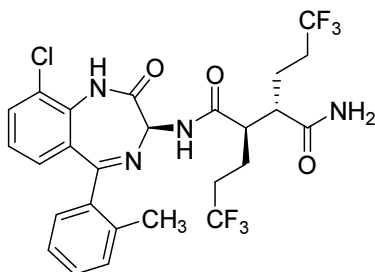
(20)

El Ejemplo 20 se preparó a partir del Intermedio B-15 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, columna: PHENOMENEX® Lux Cellulose 2 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: CO₂/MeOH 92/8; caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 20. HPLC: TR = 9,483 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 3,0 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 625,1 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,97 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 13,1, 7,8 Hz, 2H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,57 (dd, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 2,83 (td, *J* = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,61 (td, *J* = 10,3, 3,5 Hz, 1H), 2,57-2,46 (m, 4H), 2,32-2,12 (m, 3H), 1,98-1,74 (m, 4H).

Ejemplo 21

(2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

20



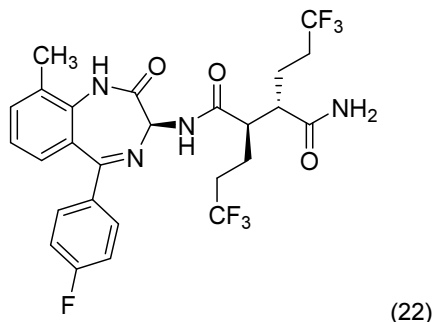
(21)

El Ejemplo 21 se preparó a partir del Intermedio B-16 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. El estereoisómero deseado se recolectó como el segundo pico en orden de elución mediante cromatografía SFC (instrumento: Berger SFC MGII, columna: OD-H quiral 25 x 3 cm, 5 mm; fase móvil: CO₂/MeOH 85/15; caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm) para obtener el Ejemplo 21. HPLC: TR = 11,11min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 591[M+H⁺]; RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,73 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 2,79 (td, *J* = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,59 (td, *J* = 10,4, 3,9 Hz, 1H), 2,51-2,38 (m, 1H), 2,30-2,08 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,94-1,67 (m, 4H).

Ejemplo 22

(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

5



(22)

El Ejemplo 22 se preparó a partir del Intermedio B-17 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, columna: IC quiral 25 x 3 cm, 5 μ m; fase móvil: CO₂/MeOH 92/8; caudal: 85 ml/min; detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 22. HPLC: TR = 9,016 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 3,0 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 575,1 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,69-7,60 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 5,8, 2,5 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,80 (td, J = 10,4, 4,1 Hz, 1H), 2,58 (td, J = 10,5, 3,6 Hz, 1H), 2,53-2,43 (m, 4H), 2,31-2,11 (m, 3H), 1,95-1,73 (m, 4H).

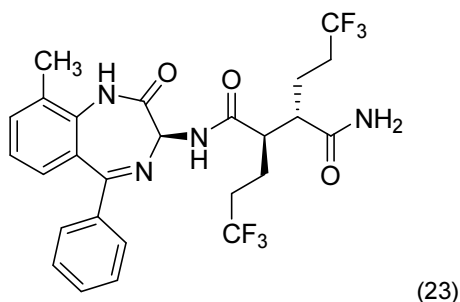
10

15

Ejemplo 23

(2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

20



(23)

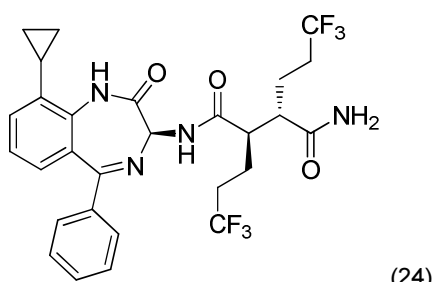
El Ejemplo 23 se preparó a partir del Intermedio B-4 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. HPLC: TR = 7,843 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 557,4 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,63-7,57 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 2,82 (td, J = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,61 (td, J = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 2,56-2,40 (m, 4H), 2,36-2,07 (m, 3H), 1,99-1,70 (m, 4H).

25

Ejemplo 24

(2R,3S)-N-((3S)-9-ciclopropil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

30



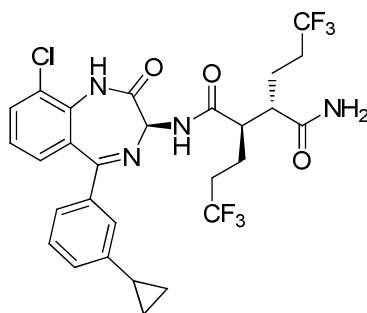
(24)

35

El Ejemplo 24 se preparó a partir del Intermedio B-28 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. Este sólido se purificó mediante cromatografía SFC preparativa (Berger SFC MGII, IC quiral 250 x 30 mm de DI, 5 µm, CO₂/MeOH 85/15, 85 ml/min) para obtener el Ejemplo 24. HPLC: TR = 11,56 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 583,2 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 9,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (s. a., 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,28 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 5,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,81 (td, *J* = 9,8, 5,1 Hz, 1H), 2,54 (s. a., 1H), 2,31-2,07 (m, 4H), 1,78-1,53 (m, 5H), 1,11-0,96 (m, 2H), 0,84-0,76 (m, 1H), 0,71-0,62 (m, 1H).

10 Ejemplo 25

(2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-ciclopropilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

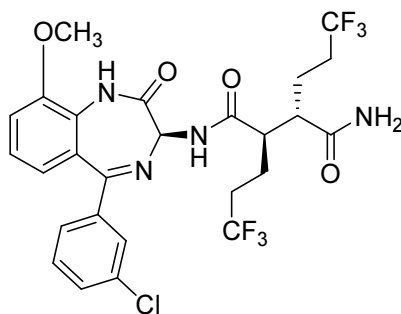


(25)

El Ejemplo 25 se preparó a partir del Intermedio B-18 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La separación de los diastereómeros (instrumento: Berger SFC MGII, IC quiral 25 x 3 cm de DI, 5 µm, CO₂/MeOH 90/10, 85 ml/min, detección a 220 nm) produjo el Ejemplo 25. HPLC: TR = 8,81 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 617,0 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,88-7,70 (m, 1H), 7,45-7,11 (m, 6H), 5,46-5,31 (m, 1H), 2,82 (td, *J* = 10,4, 4,1 Hz, 1H), 2,69-2,40 (m, 2H), 2,36-2,06 (m, 3H), 2,00-1,58 (m, 5H), 1,06-0,94 (m, 2H), 0,80-0,62 (m, 2H).

25 Ejemplo 26

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

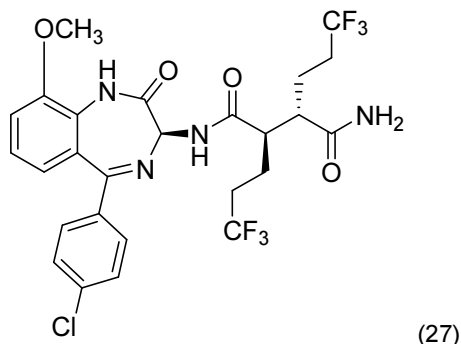


(26)

El Ejemplo 26 se preparó a partir del Intermedio B-19 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. El sólido se purificó mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, AS-H 250 x 30 mm de DI, 5 µm, CO₂/MeOH 82/18, 85 ml/min) para obtener el Ejemplo 26. HPLC: TR = 9,32 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 607 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 10,13 (s, 1H), 9,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,31-2,09 (m, 4H), 1,75-1,52 (m, 4H).

Ejemplo 27

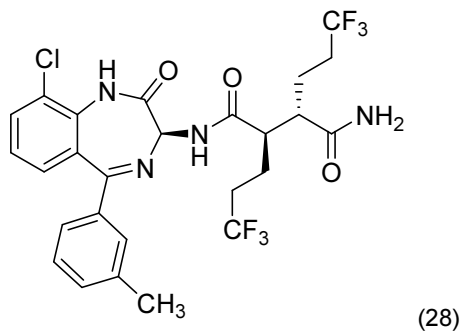
(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-clorofenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida



El Ejemplo 27 se preparó a partir del Intermedio B-20 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. El sólido se purificó mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, AS-H 250 x 30 mm de DI, 5 μ m, CO₂/MeOH 82/18, 85 ml/min) para obtener el Ejemplo 27. HPLC: TR = 9,44 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 607 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (s. a., 1H), 7,58-7,50 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,30-2,08 (m, 4H), 1,76-1,51 (m, 4H).

Ejemplo 28

(2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

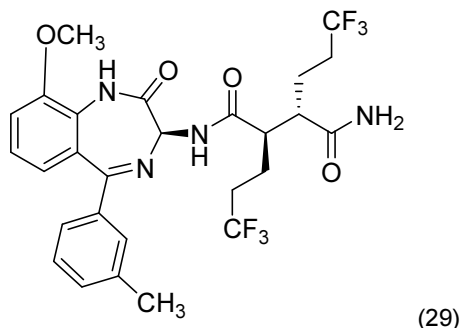


El Ejemplo 28 se preparó a partir del Intermedio B-14 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. El sólido se purificó mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, IC-H 250 x 30 mm de DI, 5 μ m, CO₂/MeOH 92/8, 85 ml/min) para obtener el Ejemplo 28. HPLC: TR = 9,36 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 591 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (s. a., 1H), 9,40 (s. a., 1H), 7,87-7,60 (m, 2H), 7,47-7,04 (m, 5H), 5,15 (s. a., 1H), 4,15 (dd, J = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 2,81 (td, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 2,40-2,02 (m, 5H), 1,83-1,53 (m, 4H), 1,45-1,18 (m, 3H), 0,98-0,79 (m, 2H).

Ejemplo 29

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

5



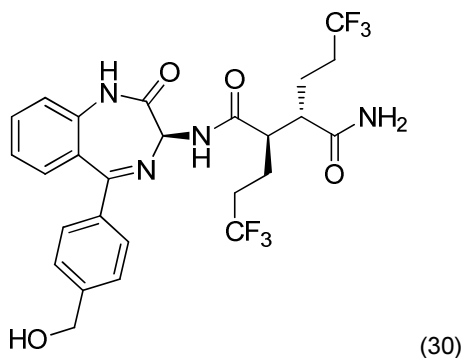
El Ejemplo 29 se preparó a partir del Intermedio B-21 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; gradiente: 15-100 % de B durante 25 minutos, después 5 minutos de retención a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se volvió a purificar mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; gradiente: 20-55 % de B durante 40 minutos, después 15 minutos de retención a 55 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se volvió a purificar mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM; gradiente: 5-100 % de B durante 10 minutos, después 5 minutos de retención a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener el

Ejemplo 29. HPLC: TR = 2,38 min (H₂O/CH₃CN con TFA, SUPELCO® Ascentis Express C18, 4,6 x 50 mm, 2,7 µm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220); EM(EN): *m/z* = 586 [M+H⁺]; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,43-7,10 (m, 7H), 6,87 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,80 (td, *J* = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,09 (m, 3H), 1,78-1,53 (m, 4H).

Ejemplo 30

(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

35

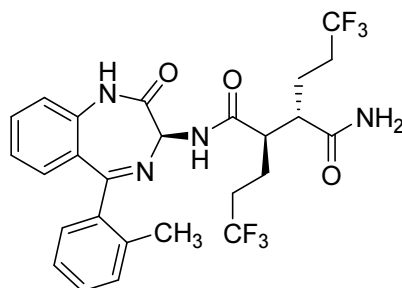


El Ejemplo 30 se preparó a partir del Intermedio B-5 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. El sólido se purificó mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, Lux Cellulose-2 250 x 30 mm de DI, 5 µm, CO₂/MeOH 85/15, 85 ml/min) para obtener el Ejemplo 30. HPLC: TR = 6,91 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 573 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,14 (s,

a., 1H), 5,30 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,88-2,73 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,31-2,00 (m, 3H), 1,85-1,43 (m, 4H).

Ejemplo 31

5 (2R,3S)-N-((3S)-5-(2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

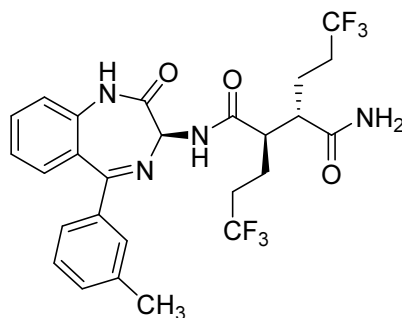


(31)

10 El Ejemplo 31 se preparó a partir del Intermedio B-29 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. El sólido se purificó mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, Lux Cellulose-2 250 x 30 mm de DI, 5 μ m, CO₂/MeOH 90/10, 85 ml/min) para obtener el Ejemplo 31. HPLC: TR = 8,68 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 557 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (s. a., 1H), 9,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69-7,55 (m, 2H), 7,41-7,21 (m, 4H), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,05 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,78 (td, J = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 2,31-2,07 (m, 3H), 2,02-1,94 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 4H).

Ejemplo 32

20 (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida



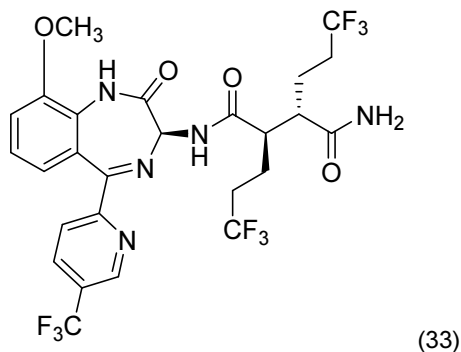
(32)

25 El Ejemplo 32 se preparó a partir del Intermedio B-22 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. Este sólido se purificó mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, PHENOMENEX® Lux Cellulose-2 250 x 30 mm de DI, 5 μ m, CO₂/MeOH 90/10, 85 ml/min) para obtener el Ejemplo 32. HPLC: TR = 9,35 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 557 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,40-7,18 (m, 7H), 7,14 (s. a., 1H), 5,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,55 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,06 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 33

(2R,3S)-N-((3S)-9-metoxi-2-oxo-5-(5-(trifluorometil)-2-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

5

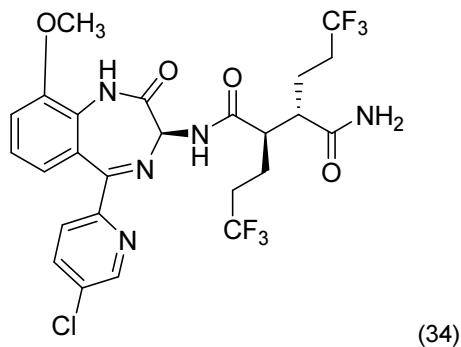


El Ejemplo 33 se preparó a partir del Intermedio B-24 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. Después de la separación de los diastereómeros (instrumento: Berger SFC MGII, AS-H 250 x 46 mm de DI, 5 µm, CO₂/MeOH 80/20, 85 ml/min) se obtuvo el Ejemplo 33. HPLC: TR = 9,364 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 642 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,19 (1 H, s), 9,58 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 8,98 (1 H, d, *J* = 0,9 Hz), 8,40 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz), 8,15 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,65 (1 H, s. a.), 7,30 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz), 7,20 (1 H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,14 (1 H, s. a.), 6,93 (1 H, dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz), 5,35 (1 H, d, *J* = 7,3 Hz), 3,92 (3 H, s), 2,74-2,85 (1 H, m), 2,55-2,65 (1 H, m), 2,05-2,31 (4 H, m), 1,47-1,77 (4 H, m).

Ejemplo 34

(2R,3S)-N-((3S)-5-(5-cloro-2-piridinil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

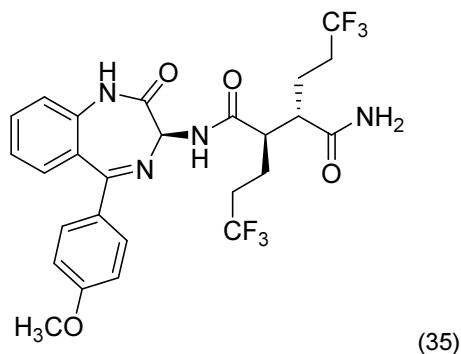
20



El Ejemplo 34 se preparó a partir del Intermedio B-26 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. Este sólido se purificó mediante cromatografía SFC preparativa (instrumento: Berger SFC MGII, AS-H 250 x 46 mm de DI, 5 µm, CO₂/MeOH 75/25, 85 ml/min) para obtener el Ejemplo 34. HPLC: TR = 8,43 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 587 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,14 (s, 1H), 9,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,68-8,58 (m, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (s. a., 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s. a., 1H), 6,93 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,31-2,04 (m, 3H), 1,76-1,47 (m, 4H).

Ejemplo 35

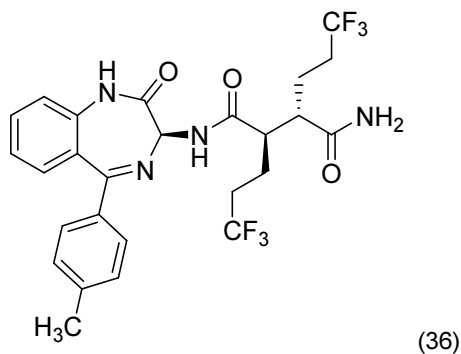
(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida



El Ejemplo 35 se preparó a partir del Intermedio B-25 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. Los diastereómeros se separaron mediante HPLC quiral (CHIRALPAK® AD 5 cm x 50 cm, *i*-propanol isocrático 10 μ M al 30 %:heptano 100 ml/min) para obtener el Ejemplo 35. HPLC: TR = 8,68 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 573 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 9,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 2H), 7,39-7,22 (m, 3H), 7,00 (dd, J = 8,8, 3,3 Hz, 2H), 5,22 (dd, J = 9,4, 7,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,37-2,08 (m, 4H), 1,85-1,55 (m, 4H), 1,43-1,32 (m, 3H).

Ejemplo 36

(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

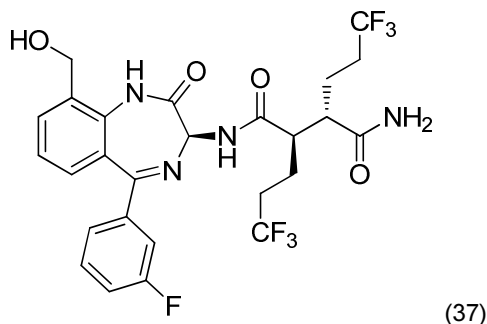


El Ejemplo 36 se preparó a partir del Intermedio B-23 y del Intermedio S-1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. Los diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral (CHIRALPAK® AD 5 cm x 50 cm, *i*-propanol isocrático 10 μ M al 20 %:heptano 100 ml/min) para obtener el Ejemplo 36. HPLC: TR = 9,32 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 557 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 9,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35-7,19 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 5,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27-2,07 (m, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H).

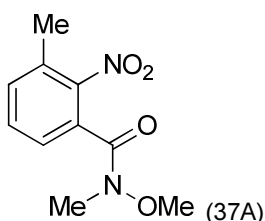
Ejemplo 37

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

5



Intermedio 37A: N-metoxi-N,3-dimetil-2-nitrobenzamida

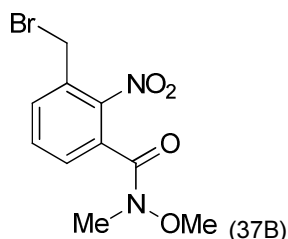


10

A una suspensión de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (5 g, 27,6 mmol) en DCM (50 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (4,83 ml, 55,2 mmol) y después 2 gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se concentró y se destiló azeotrópicamente con DCM/tolueno, lo que dio como resultado un sólido de color blanco que se secó en alto vacío durante la noche. A una mezcla de N,O-dimetilhidroxilamina, HCl (5,38 g, 55,2 mmol) y TEA (11,54 ml, 83 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C, se le añadió lentamente una solución del cloruro de ácido anterior en DCM (20 ml). La reacción se agitó durante 30 min, después se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera, después se secó y se concentró para obtener el Intermedio 37A (6,05 g, 98 %). HPLC: TR = 1,27 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 3,48 (s. a., 3H), 3,33 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

20

Intermedio 37B: 3-(bromometil)-N-metoxi-N-metil-2-nitrobenzamida

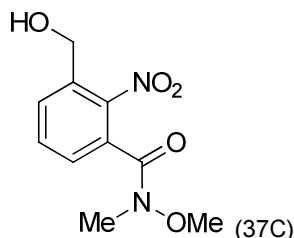


25

Una mezcla del Intermedio 37A (5,5 g, 24,53 mmol), NBS (5,24 g, 29,4 mmol) y peróxido de benzoilo (0,594 g, 2,453 mmol) en CCl₄ (80 ml) se purgó con nitrógeno y después se calentó a 80 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con DCM y los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂, 80 g, EtOAc/hexano = 0 - 100 %) para obtener el Intermedio 37B.

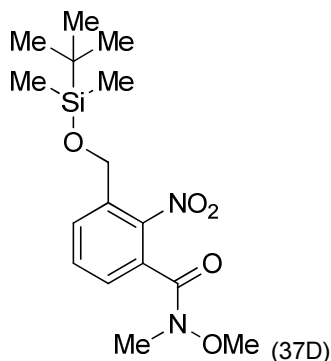
30

Intermedio 37C: 3-(hidroximetil)-N-metoxi-N-metil-2-nitrobenzamida



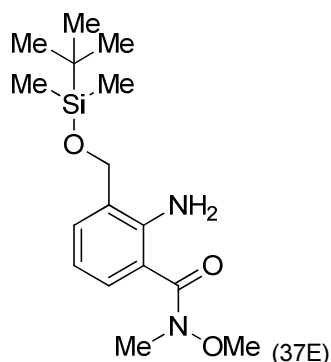
- 5 Una mezcla del Intermedio 37B (3,7 g, 4,88 mmol) y carbonato de calcio (2,93 g, 29,3 mmol) en dioxano (25 ml)/agua (25 ml) se agitó a reflujo durante 5 h. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂, 80 g, EtOAc/hexano = 20-100 %) para obtener el Intermedio 37C
- 10 (1,079 g, 78 %). HPLC: TR = 0,75 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): m/z = 241,0 [M+H⁺].

Intermedio 37D: 3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-metoxi-N-metil-2-nitrobenzamida



- 15 A una solución del Intermedio 37C (1,079 g, 4,49 mmol) y TBDMS-Cl (1,016 g, 6,74 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió imidazol (0,612 g, 8,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con LiCl al 10 % y salmuera, se secaron sobre
- 20 MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂, 40 g, EtOAc/hexano = 0-30 %) para obtener el Intermedio 37D (1,25 g, 79 %). HPLC: TR = 3,05 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): m/z = 355,0 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,46 (s. a., 3H),
- 25 3,36 (s. a., 3H), 0,98 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

Intermedio 37E: 2-amino-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-metoxi-N-metilbenzamida

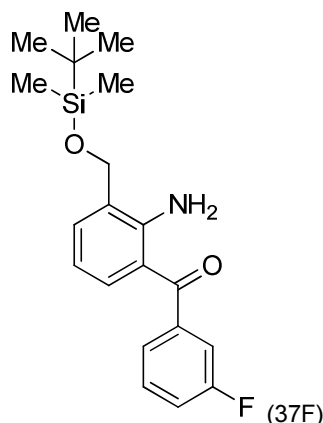


- 30 Una mezcla del Intermedio 37D (1,25 g, 3,53 mmol) y 10 % de Pd/C (200 mg, 0,188 mmol) en EtOAc (50 ml) se purgó con hidrógeno. Después la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂, 24 g, EtOAc/hexano = 0-40 %) para obtener el Intermedio 37E (939 mg, 82 %). HPLC: TR =

2,986 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): $m/z = 325,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,32 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,68 - 6,62 (m, 1H), 5,21 (s. a., 2H), 4,71 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

5

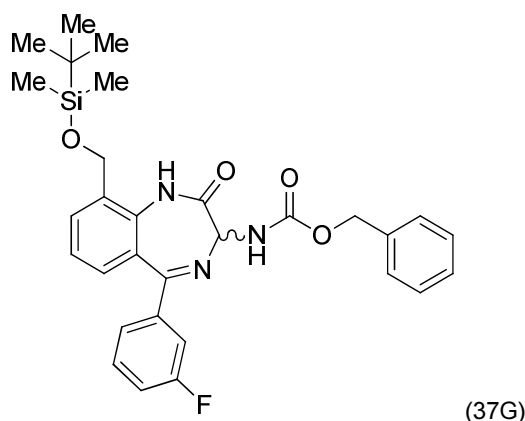
Intermedio 37F: (2-amino-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)(3-fluorofenil)metanona



- 10 A una solución de 1-fluoro-3-yodobenceno (0,782 ml, 6,66 mmol) en THF (6 ml) a $-78^\circ C$, se le añadió gota a gota nBuLi (2,5 M en hexano, 2,66 ml, 6,66 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a $-78^\circ C$ durante 40 min. Después se añadió gota a gota una solución del Intermedio 37E (540 mg, 1,664 mmol) en THF (2,5 ml). Después la mezcla se agitó a $-78^\circ C$ durante 2 h. La mezcla resultante se vertió en hielo con HCl (7,49 ml, 7,49 mmol) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de SiO_2 , 12 g, EtOAc/hexano = 0-15 %) para obtener el Intermedio 37F (271 mg, 45 %). HPLC: TR = 3,70 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): $m/z = 360,4$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,49 - 7,33 (m, 4H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 6,84 (s. a., 2H), 6,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

20

Intermedio 37G: 9-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamato de bencilo



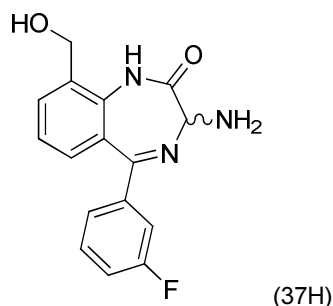
25

- A una solución de ácido 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)acético (608 mg, 1,864 mmol) en THF (7 ml) enfriada a $0^\circ C$, se le añadió cloruro de oxalilo (0,157 ml, 1,789 mmol) y después DMF (0,02 ml). La mezcla resultante se agitó a $0^\circ C$ durante 1,5 h. Después se añadió lentamente una solución del Intermedio 37F (268 mg, 0,745 mmol) y 4-metilmorfolina (0,246 ml, 2,236 mmol) en THF (3 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió amoníaco 7 N en MeOH (4 ml, 28,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró y el residuo se trató con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 N, $NaHCO_3$ saturado y salmuera, después se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Después el residuo se disolvió en ácido acético (1,5 ml, 26,2 mmol) y se trató con acetato de amonio (287 mg, 3,73 mmol). La mezcla se agitó a $40^\circ C$ durante 2 h. Después la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, $NaHCO_3$ saturado y salmuera, después se secaron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante

35

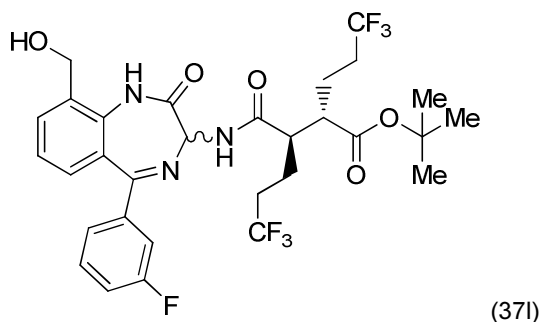
cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂, 12 g, EtOAc/hexano = 0-40 %) para obtener el Intermedio 37G (256 mg, 63 %). HPLC: TR = 3,61 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): m/z = 548,5 [M+H⁺].

5 Intermedio 37H: 3-amino-5-(3-fluorofenil)-9-(hidroximetil)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona



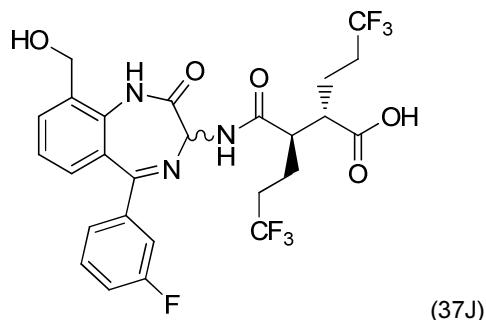
10 Una mezcla del Intermedio 37G (255 mg, 0,466 mmol) en 33 % de HBr en HOAc (1149 µl, 6,98 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió éter y el precipitado sólido resultante se recolectó mediante filtración y se aclaró con éter. El sólido se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió K₂CO₃ (1,3 g). La mezcla se agitó durante 40 min, después se filtró y se concentró a sequedad para obtener el Intermedio 37H (133 mg). HPLC: TR = 1,102 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): m/z = 300,2 [M+H⁺].

15 Intermedio 37I: 6,6,6-trifluoro-3-((5-(3-fluorofenil)-9-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoato de (2S,3R)-*terc*-butilo



20 A una solución del Intermedio 37H (130 mg, 0,434 mmol), Intermedio S-1 (159 mg, 0,434 mmol) y TBTU (167 mg, 0,521 mmol) en DMF (1,5 ml), se le añadió TEA (0,133 ml, 0,956 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió agua y el sólido se recolectó mediante filtración, se aclaró con agua y se secó. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂, 12 g, EtOAc/hexano = 0-80 %) para obtener el Intermedio 37I (66 mg 23 %). HPLC: TR = 3,27 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): m/z = 648,3 [M+H⁺].

30 Intermedio 37J: Ácido (2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-((5-(3-fluorofenil)-9-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil) hexanoico



35 A una solución del Intermedio 37I (65 mg, 0,100 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó mediante

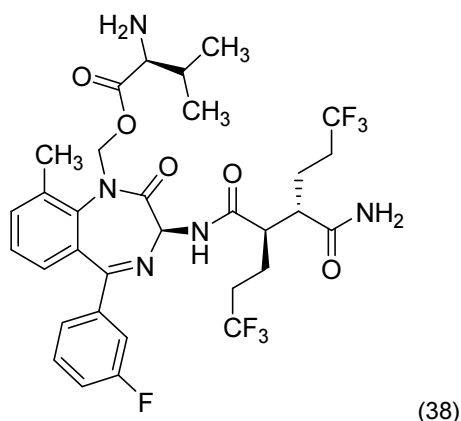
HPLC preparativa de fase inversa (MeOH acuoso, que contenía TFA al 0,1 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a sequedad para obtener el Intermedio 37J (30 mg, 51 %). HPLC: TR = 2,680 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): m/z = 592,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37:

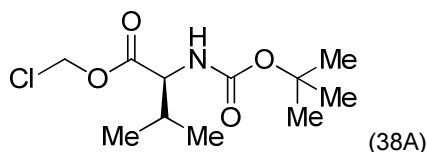
A una mezcla del Intermedio 37J (30 mg, 0,051 mmol), EDC (34,0 mg, 0,178 mmol) y HOBT (27,2 mg, 0,178 mmol) en THF (2 ml), se le añadió amoníaco 2 M en IPA (0,507 ml, 1,014 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener 30 mg del producto en bruto en forma de una mezcla de dos diastereómeros. Los diastereómeros se separaron mediante SFC quiral (Berger SFC MGII, ID quiral 25 x 3 cm de DI, 5 µm, CO₂/MeOH 85/15, 85 ml/min, detección a 220 nm) para obtener el Ejemplo 37 (10 mg, 35 %). HPLC: TR = 7,44 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Xbridge Phenyl 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 591,2 $[M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,20 (m, 5H), 5,43 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 2,80 (td, J = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,59 (td, J = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 2,54 - 2,39 (m, 1H), 2,31 - 2,10 (m, 3H), 1,96 - 1,70 (m, 4H).

Ejemplo 38

L-valinato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo

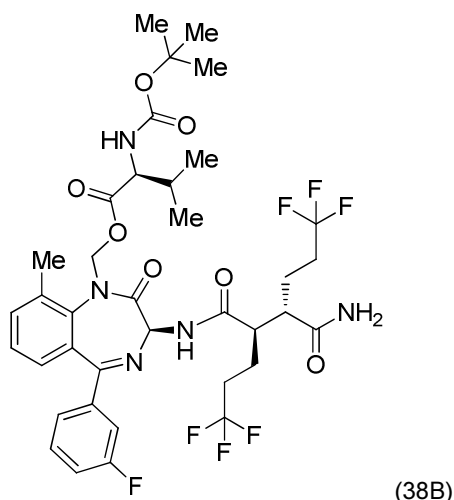


Intermedio 38A: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-clorometilo



A una mezcla de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (4 g, 18,41 mmol), sulfato ácido de tetrabutilamonio (1,25 g, 3,68 mmol) y Na₂CO₃ (9,76 g, 92 mmol) en DCM (80 ml) y agua (80 ml) agitada vigorosamente, enfriada en un baño de hielo/agua, se le añadió lentamente clorosulfato de clorometilo (3,8 ml, 36,8 mmol) durante 4 min. Después de agitar en el baño de hielo/agua durante 30 min, el baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el Intermedio 38A (5,45 g).

Intermedio 38B: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-((S)-3-((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)metilo



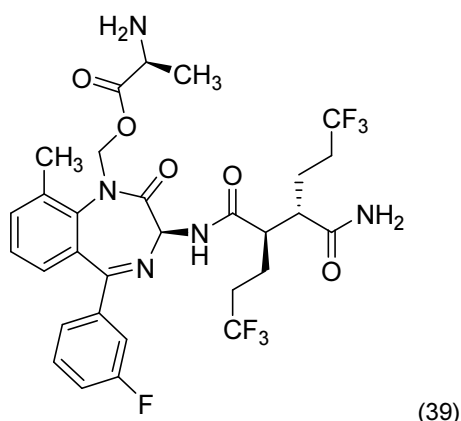
A una mezcla agitada del Ejemplo 1 (400 mg, 0,696 mmol) y K_2CO_3 (289 mg, 2,089 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió lentamente el Intermedio 38A (555 mg, 2,089 mmol) en DMF (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 22 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó 3 veces con solución acuosa de LiCl al 10 %. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash del 20 % al 70 % de disolvente A/B = hexano/acetona, REDISEP® SiO_2 120 g, detección a 254 nm y control a 220 nm) para obtener el Intermedio 38B (213,3 mg, 38,1 %). HPLC: TR = 3,428 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): m/z = 804,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38:

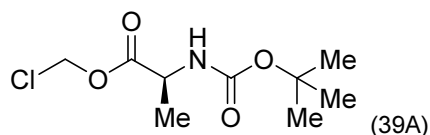
A una mezcla agitada del Intermedio 38B (213,3 mg, 0,265 mmol) en DCM (6 ml), se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,663 ml, 2,65 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (YMC C18, 30 x 100, 10-90 % de metanol acuoso durante 12 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 30 ml/min, detectado y control a 220 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y después se concentraron mediante liofilización para obtener el Ejemplo 38 (154 mg, 70,3 %) en forma de una sal de TFA. HPLC: TR = 10,854 min (H_2O/CH_3CN con TFA, Sunfire C18 3,5 μm , 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 704,6 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,46 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,14 (s, a., 3H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 4H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,83 (td, J = 10,2, 4,3 Hz, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 4H), 0,66 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,62 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 39

L-alaninato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo



Intermedio 39A: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-clorometilo



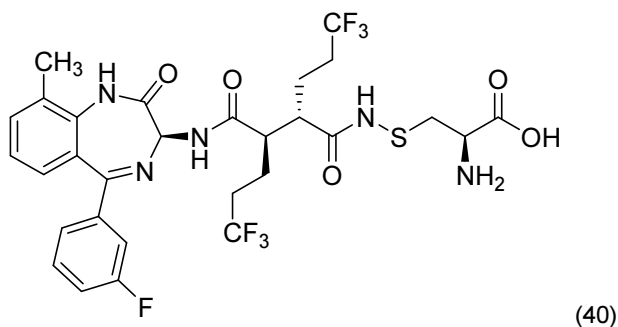
- 5 A una mezcla de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino) propanoico (1 g, 5,29 mmol), sulfato ácido de tetrabutilamonio (0,359 g, 1,057 mmol) y Na_2CO_3 (2,80g, 26,4mmol) en DCM 20 (ml) y agua (20 ml) agitada vigorosamente, enfriada en un baño de hielo/agua, se le añadió lentamente clorosulfato de clorometilo (1,09 ml, 10,57 mmol) durante 4 min. Después de agitar un baño de hielo/agua durante 30 min, el baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la
- 10 mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material en bruto (1,64 g) se usó tal cual sin purificación adicional.

Ejemplo 39:

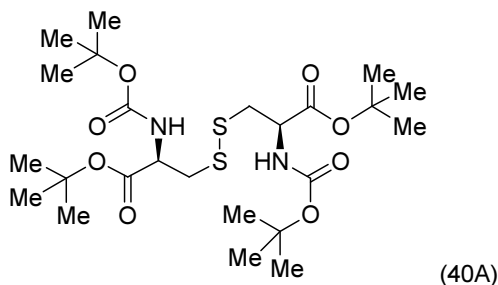
- 15 El Ejemplo 39 se preparó a partir del Ejemplo 1 y del Intermedio 39A de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 38. HPLC: TR = 7,443 min ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ con TFA, Sunfire C18 3,5 μm , 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): m/z = 676 $[\text{M}+\text{H}^+]$; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,17 (s. a., 3H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,14 (s. a., 1H), 6,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,83 (td, J = 10,1, 4,2 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,29-2,06 (m, 3H), 1,77-1,48 (m, 4H), 0,94 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
- 20

Ejemplo 40

- 25 S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoyl)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteína

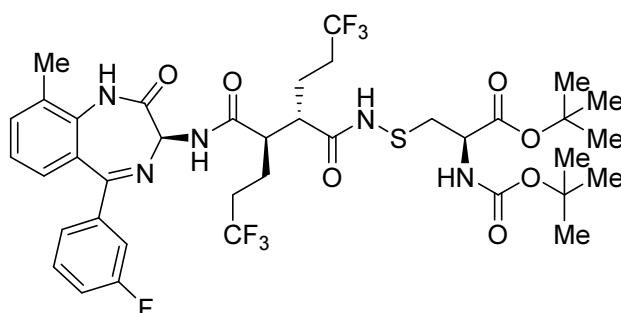


- 30 Intermedio 40A: 3,3'-disulfandiilbis(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (2R,2'R)-di-*tert*-butilo



- Una suspensión de diclorhidrato de 3,3'-disulfandiilbis(2-aminopropanoato) de (2R,2'R)-di-*tert*-butilo (1,9 g, 4,47 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente se trató con TEA (1,556 ml, 11,17 mmol) y después con dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,437 g, 11,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 0,1 N (100 ml, 2 veces) y después con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de SiO_2 , de acetato de etilo al 0 %/hexanos a acetato de etilo al 20 %/hexanos, 120 g, 30 min de gradiente) para obtener el Intermedio 40A (1,65 g, 66,8 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 5,34 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,27-3,07 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,46 (s, 18H).
- 35
- 40

Intermedio 40B: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanamido)tio)propanoato de (R)-*tert*-butilo



(40B)

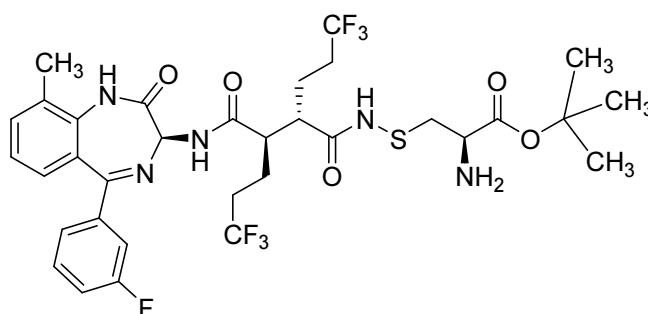
Una suspensión leve de nitrato de plata (118 mg, 0,696 mmol) en metanol (18 ml) se trató con el Intermedio 40A (385 mg, 0,696 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadieron el Ejemplo 1 (100 mg, 0,174 mmol) y TEA (97 μ l, 0,696 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂, de acetato de etilo al 0 %/hexanos a acetato de etilo al 100 %/hexanos, 24 g, 30 min de gradiente) para obtener el Intermedio 40B (78 mg, 52,7 %). TR de HPLC= 3,443 min (CHROMOLITH® SpeedROD, 5,0 μ m, 4,6 mm x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso que contenía TFA al 0,1 %, 4 min de gradiente, control a 220 nm). [M+H]⁺ = 850,5.

Ejemplo 40:

Una solución del Intermedio 40B (78 mg, 0,092 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se trató con TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a sequedad. El producto de la reacción en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (YMC ODS C18 5 μ m 30 x 100 mm, 10-90 % de metanol acuoso que contenía TFA al 0,1 %, 15 ml/min, 30 min de gradiente, control a 220 nm). El producto (tiempo de retención = 24,980 minutos) se aisló y se liofilizó a sequedad. El sólido resultante se suspendió en agua y se trató con HCl 0,1 N (1 ml) a 0 °C. La solución se volvió a liofilizar a sequedad para obtener el Ejemplo 40 en forma de una sal de HCl (29 mg, 41,5 %). TR de HPLC: = 9,328 min (Sunfire C18 3,5 μ m, 3 x 150 mm, del 10 % de agua/ACN 95/5 con TFA al 0,05 % al 100 % de agua/ACN 5/95 con TFA al 0,05 %, 15 min de gradiente, caudal = 0,5 ml/min, control a 220 y 254 nm). EM(EN): *m/z* = 694,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,44 (s. a., 2H), 7,55 (dd, *J* = 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 5,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,27 (dd, *J* = 15,1, 4,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, *J* = 15,1, 8,9 Hz, 1H), 2,92 (td, *J* = 10,6, 3,3 Hz, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 4H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H).

Ejemplo 41

S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteinato de *tert*-butilo



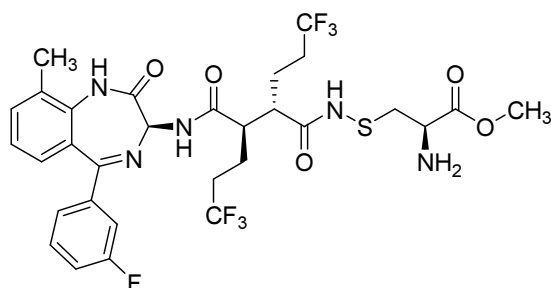
(41)

Una solución del Intermedio 40B (417 mg, 0,491 mmol) en DCM (20 ml) se trató con TFA (2 ml, 26,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución resultante se concentró a sequedad. El producto de la reacción en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (YMC ODS C18 5 μ m 20 x 100mm, 10-90 % de metanol acuoso que contenía TFA al 0,1 %, 15 ml/min, 30 min de gradiente, control a 220 nm). El producto (tiempo de retención = 27,037 minutos) se aisló y se liofilizó a sequedad. El material resultante se convirtió en base libre con NaHCO₃ acuoso saturado para obtener el Ejemplo 41 (12 mg,

3,03 %). HPLC: TR = 8,726 min (Xbridge Phenyl 3,5 μ m, 3 x 150 mm, del 10 % de agua/ACN 95/5 con TFA al 0,05 % al 100 % de agua/ACN 5/95 con TFA al 0,05 %, 15 min de gradiente, caudal = [caudal], control a 220 y 254 nm). EM(EN): m/z = 750, 4,4 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,46 (s. a., 3H), 7,56 (dd, J = 6,6, 1,8 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 5,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,98 (s. a., 1H), 3,24 (dd, J = 15,0, 4,2 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 15,0, 9,0 Hz, 1H), 2,94 (td, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 3H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

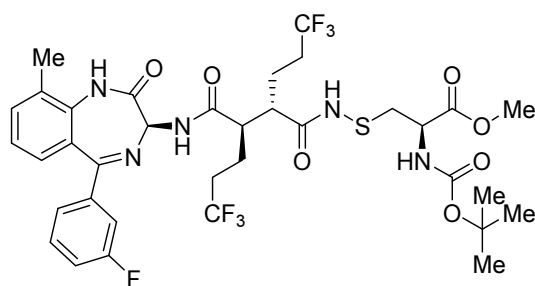
Ejemplo 42

S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoyl)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteinato de metilo



(42)

Intermedio 42A: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)carbamoyl)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanamido)tio)propanoato de (R)-metilo



(42A)

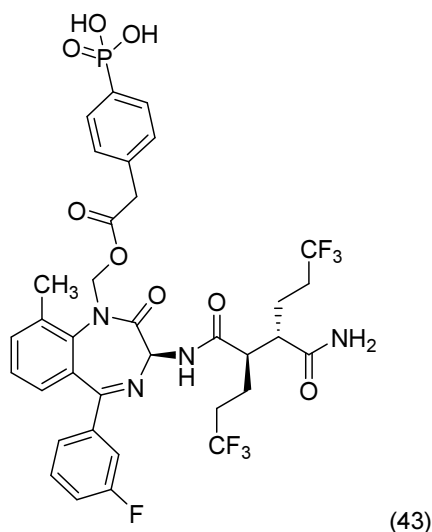
Una solución de nitrato de plata (118 mg, 0,696 mmol) en metanol (9 ml) se trató con 3,3'-disulfandiilbis(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino) propanoato) de (2R,2'R)-dimetilo (326 mg, 0,696 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadieron el Ejemplo 1 (100 mg, 0,174 mmol) y TEA (0,097 ml, 0,696 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂, de acetato de etilo al 0 %/hexanos a acetato de etilo al 80 %/hexanos, 4 g) para obtener el Intermedio 42A. (80 mg, 57 %). TR de HPLC = 3,20 min (CHROMOLITH® SpeedROD, 5,0 μ m, 4,6 mm x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso que contenía TFA al 0,1 %, 4 min de gradiente, control a 220 nm). EM(EN): m/z = 808,3 [M+H⁺].

Ejemplo 42:

A una solución del Intermedio 42A (80 mg, 0,099 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna de 4 g, 0-8 % MeOH/DCM con 0,1 % de NH₄OH) para obtener un sólido de color blanco, que se trató adicionalmente con éter para obtener el producto purificado (29,5 mg, 41 %). TR de HPLC = 2,570 min (CHROMOLITH® SpeedROD, 5,0 μ m, 4,6 mm x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso que contenía TFA al 0,1 %, 4 min de gradiente, control a 220 nm). EM(EN): m/z = 708,2 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,58-7,52 (m, 1H), 7,48-7,32 (m, 3H), 7,30-7,19 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,90 (td, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 14,3, 8,6 Hz, 1H), 2,69 (td, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 2,57-2,38 (m, 4H), 2,36-2,06 (m, 3H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,63 (tt, J = 12,5, 4,3 Hz, 1H).

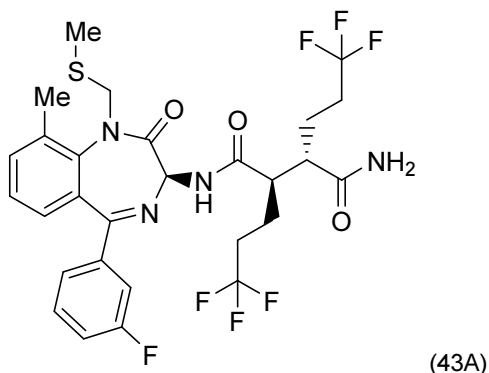
Ejemplo 43

(4-(fosfonooxi)fenil)acetato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo



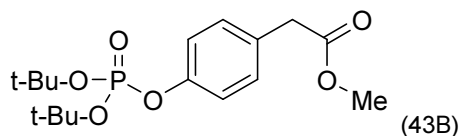
Intermedio 43A: (2R,3S)-3-(trifluoropropil)-N1-((S,Z)-1-(metiltiometil)-2-oxo-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

5



A una mezcla del Ejemplo 1 (278 mg, 0,484 mmol) en DMF (2,75 ml), se le añadieron Cs₂CO₃ (315 mg, 0,968 mmol) y (clorometil)(metil)sulfano (0,081 ml, 0,919 mmol) en nitrógeno. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 110 min y después se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash del 0 % al 100 % de disolvente A/B = hexano/EtOAc, REDISEP® SiO₂ 40 g, detección a 254 nM y control a 220 nM). La concentración de las fracciones adecuadas produjo el Intermedio 43A (198 mg, 64,5 %). HPLC: TR = 3,205 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): *m/z* = 635,4 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,80 (td, *J* = 9,8, 4,1 Hz, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,06 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,64-1,48 (m, 3H).

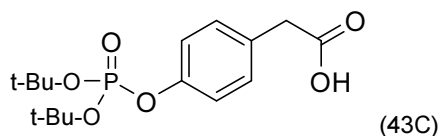
Intermedio 43B: 2-(4-(di-*tert*-butoxifosforiloxi)fenil)acetato de metilo



Una solución agitada de 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (1,80 g, 10,83 mmol) se combinó con 1H-tetrazol en MeCN (65 ml, 10,83 mmol) y después se añadió dietilfosforamida de di-*tert*-butilo (5,91 g, 23,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 min y después se concentró a sequedad. El material en bruto se disolvió en 50 ml de DCM y se añadió H₂O₂ al 30 % (30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃ y después salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO

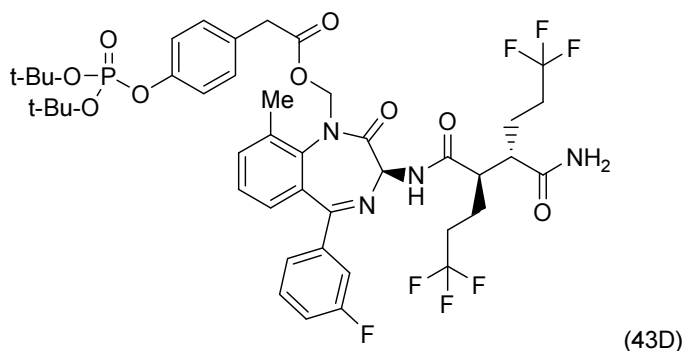
CombiFlash del 0 % al 100 % de disolvente A/B = hexano/EtOAc, REDISEP® SiO₂ 80 g, detección a 254 nM y control a 220 nM). La concentración de las fracciones adecuadas produjo el Intermedio 43B (3,94 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,25-7,14 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 1,51 (s, 18H).

5 Intermedio 43C: Ácido 2-(4-(di-*tert*-butoxifosforiloxi)fenil)acético



10 A una solución agitada del Intermedio 43B (0,635 g, 1,772 mmol) en THF (12,0 ml) y agua (3,00 ml), se le añadió hidróxido de litio (0,122 g, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después las capas orgánicas se retiraron a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con 10 ml de solución de fosfato a pH 4. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el Intermedio 43C (0,462 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,30 (s. a., 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,13-7,03 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,44 (s, 1H).

Intermedio 43D: 2-(4-(di-*tert*-butoxifosforiloxi)fenil)acetato de ((*S,Z*)-3-((*R*)-2-((*S*)-1-amino-3-trifluoro-1-oxopropan-2-il)-5,5,5-trifluoropentanamido)-2-oxo-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)metilo



20 A una mezcla agitada del Intermedio 43A (195 mg, 0,307 mmol) y clorhidrato de trietilamina (85,0 mg, 0,615 mmol) en DCM (3,00 ml) en nitrógeno, se le añadió cloruro de sulfurilo (0,037 ml, 0,461 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min y después se concentró a sequedad para obtener un sólido de color amarillo.

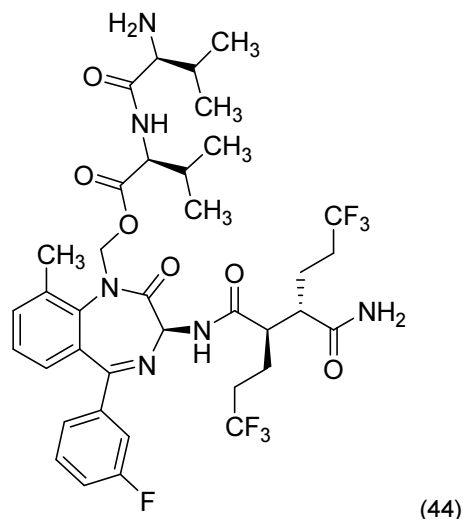
25 El Intermedio 43C (221 mg, 0,640 mmol) y Cs₂CO₃ (417 mg, 1,281 mmol) se combinaron en DMF (1,50 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. A esta mezcla se le añadió una solución del sólido de color amarillo anterior en DMF (2,00 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 148 minutos y después se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de LiCl al 10 % y después con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash del 0 % al 100 % de disolvente A/B = hexano/EtOAc, REDISEP® SiO₂ 24 g, detección a 254 nM y control a 220 nM). La concentración de las fracciones adecuadas produjo el Intermedio 43D (152 mg, 53,5 %). HPLC: TR = 3,640 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): *m/z* = 931,6 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 4H), 7,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (s. a., 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,05 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,22 (t, *J* = 1,0 Hz, 2H), 2,81 (dt, *J* = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 3H), 1,69 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,63-1,51 (m, 3H), 1,43 (s, 18H).

40 Ejemplo 43:

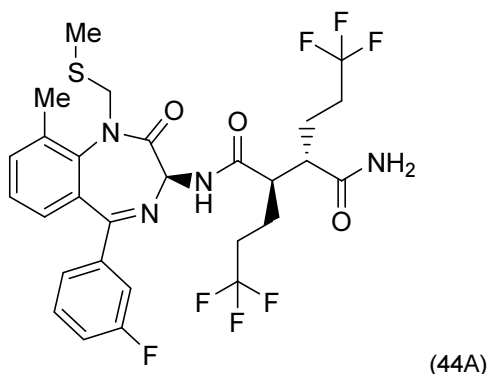
A una solución agitada del Intermedio 43D (148 mg, 0,159 mmol) en DCM (1,64 ml), se le añadió TFA (0,16 ml, 2,077 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 40 min y a continuación se concentró a presión reducida para obtener el Ejemplo 43 (126,6 mg, 94 %). HPLC: TR = 9,95 min (H₂O/CH₃CN con TFA, Sunfire C18 3,5 mm, 4,6 x 150 mm, gradiente = 15 min, longitud de onda = 220 y 254 nm); EM(EN): *m/z* = 819,5 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s. a., 1H), 6,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,07 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,83 (s. a., 1H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (dd, *J* = 19,7, 8,5 Hz, 4H), 2,01 (s, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,67-1,51 (m, 3H).

Ejemplo 44

L-valil-L-valinato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo

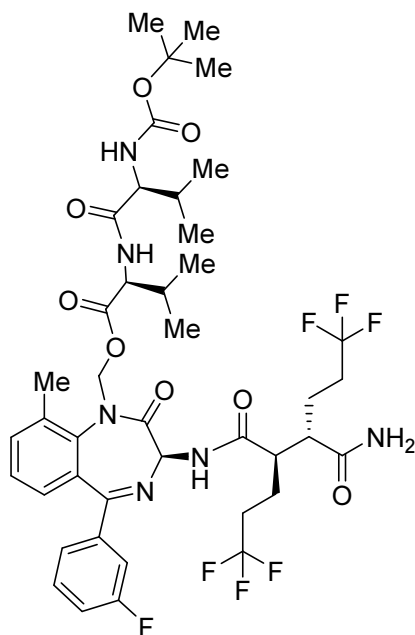


Intermedio 44A: (2R,3S)-3-(trifluoropropil)-N1-((S,Z)-1-(metiltiometil)-2-oxo-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida



A una mezcla del Ejemplo 1 (278 mg, 0,484 mmol) en DMF (2,75 ml), se le añadieron Cs₂CO₃ (315 mg, 0,968 mmol) y (clorometil)(metil)sulfano (0,081 ml, 0,919 mmol) en nitrógeno. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 110 min y después se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash del 0 % al 100 % de disolvente A/B = hexano/EtOAc, REDISEP® SiO₂ 40 g, detección a 254 nM y control a 220 nM). La concentración de las fracciones adecuadas produjo el Intermedio 44A (198 mg, 64,5 %). HPLC: TR = 3,205 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): *m/z* = 635,4 [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,80 (td, *J* = 9,8, 4,1 Hz, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,06 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,64-1,48 (m, 3H).

Intermedio 44B: 2-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-3-metilbutanoato de (S)-((S)-3-((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanamido)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)metilo



(44B)

A una mezcla agitada del Intermedio 44A (157 mg, 0,247 mmol) y clorhidrato de trietilamina (68,1 mg, 0,495 mmol) en DCM (3,00 ml) en nitrógeno, se le añadió cloruro de sulfuro (0,030 ml, 0,371 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min y después se concentró a sequedad para obtener un sólido de color amarillo. El residuo se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió a una mezcla agitada de ácido (S)-2-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-3-metilbutanoico (313 mg, 0,989 mmol) y Cs₂CO₃ (403 mg, 1,236 mmol) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se añadieron agua y NaHCO₃ acuoso saturado. Se formó un precipitado de color blanco, que se recolectó mediante filtración, se aclaró con agua y se secó al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash del 20 % al 70 % de disolvente A/B = hexano/acetona, REDISEP® SiO₂ 80 g, detección a 254 nM y control a 220 nM). La concentración de las fracciones adecuadas produjo el Intermedio 44B (148,4 mg, 66,5 %). HPLC: TR = 3,486 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): *m/z* = 903,7 [M+H⁺].

Ejemplo 44:

A una solución agitada del Intermedio 44B (148 mg, 0,164 mmol) en DCM (4,00 ml) en nitrógeno, se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,410 ml, 1,639 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min y después se concentró a sequedad para obtener el Ejemplo 44 (148 mg, 97 %). HPLC: TR = 8,038 min (columna CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90 % de metanol acuoso durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 4 ml/min, control a 220 nm), EM(EN): m/z = 803,6 [M+H⁺]; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,24 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,12 (s. a., 1H), 6,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,41-5,34 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 7,6, 5,4 Hz, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 2,82 (td, J = 10,2, 4,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,29-2,07 (m, 3H), 1,99 (dc, J = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 3H), 0,88 (dd, J = 10,0, 6,9 Hz, 6H), 0,61 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Compuestos comparativos 45 a 48

Los compuestos comparativos 45 a 48 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de los EE.UU. N.º 7.053.084 para los Ejemplos 8, 12a, 38 y 45a, respectivamente.

Compuesto comparativo	US 7.053.084	Estructura
45	Ej. 8	
46	Ej. 12a	
47	Ej. 38	
48	Ej. 45a	

Ejemplo 49

- 5 Formulación farmacéutica que comprende (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

Se formuló un producto farmacológico de inyección que comprendía (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida, Ejemplo 1, como una solución estéril lista para su uso (RTU, del inglés *ready-to-use*) de uso único para la administración intravenosa (IV). Se preparó una mezcla de vehículos mezclando polietilenglicol 400 al 80 % v/v y agua al 20 % v/v a temperatura ambiente. Se añadió el Ejemplo 1 (0,2 mg/ml) a la mezcla del vehículo preparada. La formulación se sometió a ultrasonido durante aproximadamente 20 minutos hasta que se disolvió el Ejemplo 1.

- 15 Ejemplo 50

Formulación farmacéutica que comprende (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

Se formuló un producto farmacológico que comprendía (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida, Ejemplo 1, adecuado para la administración oral como una solución o cápsula. La formulación oral comprendía polietilenglicol 300 al 70 % v/v, etanol al 10 % v/v, TPGS al 10 % v/v, CREMOPHOR® RH40 al 10 % v/v y Ejemplo 1 (hasta 4 mg/ml de la concentración del fármaco).

Se calentaron previamente TPGS sólido y CREMOPHOR® para licuar los materiales. Después se midió la cantidad adecuada de cada uno de los excipientes y se mezclaron a temperatura ambiente. Se añadió la cantidad necesaria del Ejemplo 1 a la mezcla de vehículos preparada. La formulación se sometió a ultrasonido durante aproximadamente 20 minutos hasta que se disolvió el Ejemplo 1.

Ejemplo 51

Formulación farmacéutica que comprende (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida

Se formuló un producto farmacológico que comprendía (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida, Ejemplo 1, adecuado para la administración oral como una solución o cápsula. La formulación oral comprendía polietilenglicol 300 al 80 % v/v, etanol al 10 % v/v, TPGS al 10 % v/v y Ejemplo 1 (hasta 4 mg/ml de la concentración del fármaco).

Se calentó previamente TPGS sólido para licuar el material. Después se midió la cantidad adecuada de cada uno de los excipientes y se mezclaron a temperatura ambiente. Se añadió la cantidad necesaria del Ejemplo 1 a la mezcla de vehículos preparada. La formulación se sometió a ultrasonido durante aproximadamente 20 minutos hasta que se disolvió el Ejemplo 1.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se pueden confirmar mediante varios ensayos biológicos. Los ejemplos de ensayos biológicos, que aparecen a continuación, se realizaron con los compuestos de la invención.

Ensayo de transactivación de Notch-CBF1

El ensayo de transactivación en células de Notch-CBF1 (factor I de unión al promotor C) se basa en la capacidad que tienen los fragmentos del dominio intracelular Notch (NICD) liberados de funcionar como factores de transcripción junto con CBF1 y otros factores nucleares. Se usaron ensayos de luciferasa para medir el antagonismo de la actividad transcripcional de Notch-CBF1. Se cotransfectan células de cáncer de cuello uterino HeLa de manera transitoria con plásmidos pCDNA3.1/hygro que contienen los receptores Notch 1, Notch 2, Notch 3 o Notch 4 truncados y un vector indicador de luciferasa PGL3 que contenía 4 copias del sitio de fijación a CBF1. Después las células se evaluaron para determinar la actividad de Notch-CBF1 en ausencia o presencia de los compuestos de ensayo. Las células HeLa, mantenidas en DMEM (alta glucosa con HEPES), 1x glutamina/penicilina/estreptomicina y suero bovino fetal al 10 %, se transfectaron de manera transitoria en un matraz T175 (4,5 x10⁶ células/matraz) usando el kit Monster Transfection (Mirus n.º MIR2906) de acuerdo con las especificaciones de los fabricantes. La Tabla 9 indica la cantidad de ADN respectivo para las transfecciones.

Tabla 9

	ADN (µg)	CBF1 (µg)	Vector (µg)	ADN total (µg)
Notch 1 humano	6	14,4	15,6	36,0
Notch 2 humano	2	14,4	19,6	36,0
Notch 3 humano	0,3	14,4	21,3	36,0
Notch 4 humano	4	14,4	17,6	36,0

Seis horas después de la transfección, las células se tripsinizaron y se sembraron en placas de cultivo tisular negras recubiertas con Poli-D-lisina de 384 pocillos a una densidad de 5 x 10³ células/pocillo en 95 µl de un medio de ensayo (DMEM (alta glucosa con HEPES), 1x glutamina/penicilina/estreptomicina, BSA al 0,0125 %, 1x aminoácidos no esenciales). Se añadió a las células un medio de ensayo (5 µl) que contenía los compuestos de ensayo en concentraciones finales que variaban de 5 µM a 8,4 x 10⁻⁵ µM (diluciones en serie con factor de dilución 3) y después las placas de células se incubaron durante 18 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. Los pocillos de control contenían el vehículo DMSO (recuentos totales) o 0,5 µM de un inhibidor de moléculas pequeñas propio (recuentos de fondo). Se usaron duplicados para cada muestra. La actividad de la luciferasa se midió después de una incubación de 20 minutos con 50 µl de reactivos de luciferasa STEADY-GLO® de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Promega, n.º del cat. E2550) y se analizó mediante el lector de placas Envision (PerkinElmer, Boston, MA).

El efecto antagonista de los compuestos se expresó como $100 \times [1 - (\text{muestra promedio-fondo promedio}) / (\text{total promedio-fondo promedio})]$, en la que la muestra es la actividad de la luciferasa en presencia del compuesto de ensayo, el fondo es igual a la actividad de la luciferasa en presencia del control del inhibidor de moléculas pequeñas y el total se induce por señales en los pocillos de DMSO. Los datos se representaron usando una ecuación logística de cuatro parámetros y el valor de CI_{50} se definió como la concentración del compuesto que inhibió el 50 % de la actividad de la luciferasa.

La siguiente Tabla 10 enumera los valores de CI_{50} de Notch 1 y Notch 3 para los Ejemplos 1-37 de la presente invención y los compuestos comparativos 45-48 que se midieron anteriormente en el ensayo de transactivación de Notch-CBF1. En algunos casos, el valor es un promedio de múltiples experimentos en el que N es la cantidad de experimentos realizados. Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con los Ejemplos 1-37, mostraron valores de Notch 1 de 12,2 nM o menos y valores de CI_{50} de Notch 3 de 15,0 nM o menos.

Tabla 10

Ejemplo	Notch 1 (CI_{50} , nM)	N	Notch 3 (CI_{50} , nM)	N
1	7,8	8	8,5	7
2	4,9	3	4,3	2
3	1,8	6	1,9	6
4	8,5	3	7,3	2
5	2,3	1	4,0	1
6	7,2	3	4,5	3
7	4,4	2	4,4	1
8	6,0	2	11,6	1
9	3,0	2	3,7	2
10	2,5	3	5,4	3
11	8,2	2	15,0	1
12	3,0	2	3,2	1
13	3,4	2	4,9	1
14	7,7	2	12,6	1
15	4,4	2	4,4	1
16	5,8	2	3,7	1
17	5,7	2	2,4	1
18	4,6	3	7,7	3
19	4,8	5	4,0	4
20	1,6	2	1,4	1
21	3,3	2	6,1	2
22	3,1	2	6,3	2
23	4,7	5	8,3	4
24	1,4	2	2,1	2
25	1,7	3	2,9	3
26	3,7	2	3,4	3
27	2,8	2	2,7	1
28	4,8	3	7,2	3
29	3,9	1	5,7	1
30	4,3	1	4,2	1
31	2,8	2	4,6	2
32	6,4	6	6,1	6
33	4,3	3	7,4	3
34	4,8	3	13,4	3
35	4,8	3	7,9	2
36	12,2	3	3,0	2
37	6,2	1	9,3	1

Compuesto comparativo 45	64,1	1	48,3	1
Compuesto comparativo 46	42,4	2	74,5	2
Compuesto comparativo 47	5,1	3	13,5	4
Compuesto comparativo 48	12,3	1	12,5	1

Panel de estabilidad metabólica de alto rendimiento (HT, del inglés *High Throughput*)

5 Los compuestos administrados por vía parenteral ingresan en el torrente sanguíneo y experimentan uno o más pasos a través del hígado. Los compuestos que no son metabolizados fácilmente por el hígado se pueden administrar a niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces durante períodos terapéuticamente eficaces.

10 Generalmente, los compuestos administrados por vía oral se absorben a través de las paredes intestinales en el torrente sanguíneo y experimentan un primer paso a través del hígado. Los compuestos que no se metabolizan fácilmente en el primer paso a través del hígado se pueden distribuir a otras áreas del cuerpo en cantidades terapéuticamente eficaces.

15 El ensayo de estabilidad metabólica evaluó la estabilidad metabólica mediada por CYP *in vitro* usando microsomas de seres humanos, rata, ratón, perrón y/o mono después de una incubación de diez minutos. Cada compuesto se ensayó por duplicado.

20 Los resultados de estos ensayos se expresaron como la fracción del compuesto parental que permaneció en la mezcla de reacción después de una incubación de diez minutos (porcentaje remanente). En general, estos resultados se usaron para evaluar solo el alcance del metabolismo mediado por CYP o dependiente de NADPH del compuesto de ensayo. Cuando el compuesto se metabolizaba significativamente (remanente <40-50 %), esto indicaba un aclaramiento elevado del compuesto *in vivo* debido al metabolismo mediado por CYP. Sin embargo, si el compuesto mostraba un metabolismo moderado (50-80 %) o bajo (>85 %) en estos ensayos *in vitro*, todavía era posible un aclaramiento elevado *in vivo* mediante otras vías de metabolismo y eliminación.

25 Los resultados de porcentaje remanente estos ensayos se utilizaron para predecir el aclaramiento del compuesto *in vivo*, suponiendo que el metabolismo mediado por CYP era una vía de eliminación predominante. En diferentes especies microsómicas, los intervalos de resultados fueron aproximadamente como se indican en la Tabla 11.

Tabla 11

Directrices para la interpretación de los resultados de estabilidad metabólica					
Aclaramiento mediado por CYP	Porcentaje remanente después de 10 minutos				
	Ser humano	Rata	Ratón	Perro	Mono
Baja	>90	>85	>85	>90	>85
Media	60-90	40-85	50-85	55-90	40-85
Alta	<60	<40	<50	<55	<40

30

Métodos y materiales

Incubación con microsomas de hígado

35 El compuesto de ensayo se recibió como una solución madre 3,5 mM en DMSO al 100 por ciento. El compuesto de ensayo se diluyó para crear una solución de acetonitrilo 50 μ M (ACN) que contenía DMSO al 1,4 %, que después se usó como una solución madre 100x para la incubación con microsomas. Cada compuesto se evaluó por separado por duplicado en cada una de las tres especies en el conjunto de ensayos de estabilidad metabólica en ser humano, rata y ratón o como especies individuales en el conjunto de ensayos de estabilidad metabólica en perros o de estabilidad metabólica en monos. Las soluciones de compuesto, NADPH y microsomas hepáticos se combinaron para la incubación en tres etapas:

1. Se calentaron previamente a 37 °C 152 μ l de suspensión de microsomas hepáticos, una concentración proteica de 1,1 mg/ml en NaPi 100 mM, pH 7,4, tampón MgCl₂ 5 mM.
- 45 2. Se añadieron 1,7 μ l de compuesto 50 μ M (ACN al 98,6 %, DMSO al 1,4 %) al mismo tubo y se incubaron previamente a 37 °C durante 5 minutos.
3. La reacción se inició mediante la adición de 17 μ l de una solución 10 mM de NADPH calentada previamente en NaPi 100 mM, pH 7,4.

50 Los componentes de la reacción se mezclaron bien y se transfirieron inmediatamente 75 μ l de la mezcla de reacción a 150 μ l de solución de inactivación/detención (punto temporal cero, T₀). Las reacciones se incubaron a 37 °C durante 10 minutos y después, se transfirió una alícuota adicional de 75 μ l a 150 μ l de solución de inactivación. Se

usó DMN 100 μM que contenía acetonitrilo (un patrón de UV para control de calidad de inyecciones), como solución inactivadora, a fin de finalizar las reacciones metabólicas.

Las mezclas inactivadas se centrifugaron a 1500 rpm ($\sim 500 \times g$) en una centrífuga SX4750 ALLEGRA® X-12 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) durante 15 minutos hasta obtener sedimentos de microsomas desnaturalizados. Después, se transfirió un volumen de 90 μl de extracto de sobrenadante, que contenía la mezcla de compuesto parental y sus metabolitos a una placa separada de 96 pocillos para el análisis por UV-CL/EM-EM, a fin de determinar el porcentaje de compuesto parental que permanecía en la mezcla.

Tabla 12

Ensayo de estabilidad metabólica - Componentes de la reacción	
Componentes de la reacción	Concentración final en el ensayo de estabilidad metabólica
Compuesto (sustrato)	0,5 μM
Tampón NaPi, pH 7,4	100 mM
DMSO	0,014 %
Acetonitrilo	0,986 %
Microsomas (ser humano, rata, ratón) (BD/Gentest)	proteína 1 mg/ml
NADPH	1,0 mM
MgCl ₂	5,0 mM
Tiempo de incubación a 37 °C	0 minutos y 10 minutos
Solución de inactivación/detención (ACN + DMN 100 μM)	150 μl
Muestra de reacción	75 μl
Sedimentación de microsomas desnaturalizados	15 minutos
Análisis del sobrenadante por UV-CL/EM	0,17 μM

Análisis de muestras - Instrumentación

HPLC: Pump-Thermo Surveyor; Automuestreador-CTC/LEAP HTS; detector de UV-Thermo Surveyor PDA plus; Columna VARIAN® C18, 3 μm , 2 x 20 mm con un filtro en línea de 0,5 μm ; fase móvil para el análisis previo de integridad estructural: (A) 98 % de agua, 2 % de acetonitrilo con acetato de amonio 10 mM; (B) 10 % de agua, 90 % de acetonitrilo con acetato de amonio 10 mM; análisis de muestra de reacción de fase móvil: (A) 98 % de agua, 2 % de acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico; (B) 2 % de agua, 98 % de acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico; (C) 0,1 % de hidróxido de amonio en agua; (D) 0,1 % de hidróxido de amonio en acetonitrilo.

Espectrómetro de masas: Espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Thermo TSQ QUANTUM® Ultra;

Análisis de muestras - Análisis previo de la integridad estructural

El análisis previo de integridad estructural de estabilidad metabólica se usó para evaluar la pureza de los compuestos que se analizan. Los compuestos se recibieron en placas de 96 pocillos como 57 μl de una solución 3,5 mM de DMSO. Las soluciones madre en DMSO de compuesto 3,5 mM se diluyeron 18 veces con una solución que contenía volúmenes iguales de acetonitrilo, isopropanol y MilliQ-H₂O. Las soluciones resultantes (200 μM) se analizaron para determinar la integridad estructural mediante CL-UV/EM en un espectrómetro de masas de trampa de iones Thermo LCQ Deca XP Plus, usando una columna Waters XBridge C18, 5 μm , 2 x 50 mm con una columna Guard Waters Sentry de 2,1 mm y las condiciones de CL que se describen en la tabla a continuación, con una inyección de 5 μl y un caudal de 1 ml/min. Los datos adquiridos reflejaron la pureza mediante la absorbancia UV a 220 nm. Solo se notificaron los resultados de los compuestos con una pureza superior al 50 %.

Tabla 13

Estabilidad metabólica - Gradiente de integridad estructural		
Tiempo de gradiente (min)	% de A	% de B
0,00	100	0
4,00	0	100
5,00	0	100
5,10	100	0
6,00	100	0

Análisis de muestras - Muestras incubadas

La optimización de las condiciones de EM/EM se realizó en un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple Thermo TSQ Quantum equipado con una fuente de electronebulización calentada (H-IEN) mediante infusión automatizada para obtener transiciones de SRM y sus correspondientes valores de energía de colisión. Las soluciones de compuesto en una concentración de 20 µM en metanol:agua 1:1 se sometieron a infusión a un caudal de 90 µl/min; después, se combinaron con la fase móvil a un caudal de 50 µl/min antes de introducirse en la fuente. Todos los compuestos se optimizaron usando primero las fases móviles A y B (50 % de A y 50 % de B) y, de ser necesario, usando las fases móviles C y D (también con una composición 50:50). Los parámetros optimizados, que incluían polaridad, transición de SRM y energía de colisión, se almacenaron en una base de datos de MICROSOFT ACCESS®.

Las condiciones de espectrometría de masa obtenidas de la infusión automatizada se usaron para analizar las muestras de incubación del ensayo de estabilidad metabólica. El volumen de inyección fue de 5 µl y el caudal fue de 0,8 ml/min. El gradiente utilizado se muestra en la tabla a continuación. Todas las muestras se inyectaron con el gradiente usando primero las fases móviles A y B. De ser necesario (por ejemplo, por motivos de cromatografía), las muestras se volvieron a inyectar con el mismo gradiente, pero usando las fases móviles C y D. Todos los parámetros del análisis por CL-EM/EM se capturaron electrónicamente en los archivos de datos sin procesar.

Tabla 14

Estabilidad metabólica - Gradiente de análisis de muestras		
Tiempo de gradiente (min)	% de A (o % de C)	% de B (o % de D)
0,00	95	5
0,20	95	5
0,30	0	100
1,05	0	100
1,10	95	5
1,50	95	5

Análisis de datos

La integración de picos se realizó con el software XCALIBUR®. El cálculo del porcentaje remanente se realizó comparando las áreas de picos de CL-EM/EM de las muestras de T_{10minutos} con las de las muestras de T_{0minuto} para cada compuesto.

Control de calidad

Se evaluó un conjunto de tres compuestos junto con el compuesto de ensayo en cada placa del ensayo. Los datos se aceptaban y se cargaban solo si los resultados para los tres compuestos de control se encontraban dentro de los intervalos esperados que se indican a continuación.

Tabla 15

Ensayo de estabilidad metabólica - Valores de compuestos de control por especie de microsoma.					
Comparativo	Porcentaje remanente promedio ± DT				
	Ser humano	Rata	Ratón	Perro	Mono
Nefazodona	0,4 ± 0,4	0,7 ± 0,6	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,4	0,6 ± 0,5
Verapamilo	13,3 ± 3,5	4,4 ± 2,1	13,0 ± 4,2	5,6 ± 1,8	0,5 ± 0,5
Carbamazepina	96 ± 6	84 ± 9	90 ± 10	81 ± 7	89 ± 13
DT = Desviación típica					

Panel de semivida de estabilidad metabólica

La tasa de metabolismo y semivida determinada *in vitro* en microsomas hepáticos de ser humano o animal se usó para determinar el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) y el aclaramiento hepático (CL_h) de un compuesto. Estos parámetros fueron útiles para predecir el aclaramiento humano *in vivo*, que define el nivel de exposición al fármaco *in vivo* (Obach et al., 1997, 1999).

El panel de ensayos de semivida de la estabilidad metabólica evalúa el curso de tiempo y la tasa del metabolismo mediado por CYP (dependiente de NADPH) *in vitro* en microsomas de ser humano, rata, ratón, perro y mono. El curso del tiempo abarca 45 minutos de incubación e incluye los puntos temporales de 0, 5, 10, 15, 30 y 45 minutos, en cada uno de los cuales se midió la cantidad de compuesto de ensayo remanente en la mezcla.

5

Directrices para la interpretación de los resultados

Los resultados del ensayo de semivida de estabilidad metabólica se expresan como una semivida ($T_{1/2}$, min). En general, estos resultados deben usarse para evaluar únicamente el alcance del metabolismo mediado por CYP o dependiente de NADPH, del compuesto de ensayo. Cuando el compuesto se metabolizó significativamente ($T_{1/2} < 14$ minutos), esto indicó un aclaramiento elevado *in vivo* debido al metabolismo mediado por CYP. Sin embargo, si el compuesto demostraba un metabolismo moderado (14-70 minutos) o bajo (>70 minutos) en estos ensayos *in vitro*, todavía era posible un aclaramiento elevado *in vivo* mediante otras vías de metabolismo y eliminación.

Los resultados de estos ensayos predijeron el aclaramiento del compuesto *in vivo*, suponiendo que el metabolismo mediado por CYP era una vía de eliminación predominante. En microsomas de ser humano, los intervalos de resultados fueron, aproximadamente, como se indican en la siguiente tabla:

Tabla 16

Directrices para la interpretación de los resultados de semivida de estabilidad metabólica	
Aclaramiento mediado por CYP	$T_{1/2}$, minutos
	Ser humano
Bajo	>70
Medio	14-70
Elevado	<14

20

Métodos y materiales

Se adquirieron microsomas hepáticos de BD-Biosciences (Woburn, MA) y NADPH de AppliChem Inc; todos los demás reactivos se obtuvieron de Sigma.

25

Incubación con microsomas hepáticos

El compuesto de ensayo se recibió como una solución madre 3,5 mM en DMSO al 100 %. El compuesto de ensayo se diluyó para crear una solución 50 μ M de acetonitrilo (ACN) que contenía DMSO al 1,4 %, que después se usó como una solución madre diluida 100 veces para la incubación con microsomas. Cada compuesto se ensayó en microsomas hepáticos de ser humano, rata, ratón, perro y mono. Las soluciones de compuesto, NADPH y microsomas hepáticos se combinaron para la incubación en tres etapas:

30

1. Se calentaron previamente a 37 °C, 450 μ l de suspensión de microsomas hepáticos, concentración proteica de 1,1 mg/ml en NaPi 100 mM, pH 7,4, tampón de MgCl₂ 5 mM.
2. Se añadieron 5 μ l de compuesto 50 μ M (ACN al 98,6 %, DMSO al 1,4 %) al mismo tubo y se incubaron previamente a 37 °C durante 5 minutos.
3. La reacción se inició mediante la adición de 50 μ l de una solución 10 mM de NADPH calentada previamente en NaPi 100 mM, pH 7,4.

35

40

Los componentes de la reacción se mezclaron bien y se transfirieron de inmediato 65 μ l a 130 μ l de solución de inactivación/detención (punto temporal cero, T_0). Las reacciones se incubaron a 37 °C durante 5, 10, 15, 30 y 45 minutos y en cada punto temporal, se transfirió una alícuota de 65 μ l a 130 μ l de solución de inactivación. Se usó acetonitrilo que contenía patrón interno (100 ng/ml) como solución de inactivación para finalizar las reacciones metabólicas.

45

Las mezclas inactivadas se centrifugaron a 1500 rpm (~500 X g) en unan centrífuga SX4750 ALLEGRA® X-12 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) durante 15 minutos hasta obtener sedimentos de microsomas desnaturalizados. Un volumen de 90 μ l de extracto de sobrenadante, que contenía la mezcla de compuesto parental y sus metabolitos, se transfirió después a una placa separada de 96 pocillos para el análisis por CL/EM-MS, a fin de determinar el porcentaje de compuesto parental que permanecía en la mezcla.

50

Tabla 17

Ensayos de semivida de estabilidad metabólica - Componentes de la reacción	
Componentes de la reacción	Concentración final en el ensayo de estabilidad metabólica
Compuesto (sustrato)	0,5 μ M
Tampón de NaPi, pH 7,4	100 mM
DMSO	0,014 %
Acetonitrilo	0,986 %
Microsomas (ser humano, rata, ratón) (BD/Gentest)	proteína 1 mg/ml
NADPH	1,0 mM
MgCl ₂	5,0 mM
Tiempo de incubación a 37 °C	0, 5, 10, 15, 30 y 45 minutos
Solución de inactivación/detención (ACN + DMN 100 μ M)	130 μ l
Muestra de reacción	65 μ l
Sedimentación de microsomas desnaturalizados	15 minutos

Análisis de muestras - Instrumentación

- 5 HPLC: Bombas binarias Pump-Shimadzu CL-20 AD Series; Automuestreador CTC/LEAP HTS

La siguiente Tabla 18 enumera el valor de semivida metabólica mediada por CYP para los Ejemplos 1-37 de la presente invención y para los Compuestos comparativos 45-48 medido en el ensayo de semivida de estabilidad metabólica humana. En algunos casos, el valor es un promedio de múltiples experimentos en los que N es la cantidad de experimentos realizados. Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con los Ejemplos 1-37, tuvieron valores de semivida de estabilidad metabólica de 31 minutos o más. Por el contrario, los Compuestos comparativos 45-48 tuvieron valores de semivida de estabilidad metabólica de 8 minutos o menos.

Tabla 18

Ejemplo	MSV (t _{1/2} , min)	N
1	103	8
2	32	1
3	73	5
4	31	1
5	33	1
6	33	1
7	>120	1
8	71	1
9	113	1
10	54	2
11	42	1
12	53	2
13	48	2
14	56	1
15	101	1
16	108	1
17	56	2
18	>120	1
19	108	1
20	>120	1
21	107	2
22	>120	1
23	101	5

24	62	1
25	>120	1
26	82	1
27	115	1
28	98	3
29	98	1
30	92	2
31	100	1
32	82	3
33	82	3
34	116	2
35	118	1
36	>120	2
37	61	1
Compuesto comparativo 45	8	1
Compuesto comparativo 46	6	1
Compuesto comparativo 47	6	1
Compuesto comparativo 48	3	1

Los compuestos ejemplificados de la invención mostraron la ventaja sorprendente de un aclaramiento bajo debido al metabolismo mediado por CYP en el ensayo de semivida de estabilidad metabólica humana. Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con los Ejemplos 1-37, tuvieron semividas metabólicas en el intervalo de 31 minutos a más de 120 minutos en el ensayo de semivida de estabilidad metabólica humana. Por el contrario, los Compuestos comparativos 45-48 tuvieron semividas metabólicas de 8 minutos o menos en el ensayo de estabilidad metabólica humana. Los Compuestos comparativos 45-48 mostraron un aclaramiento elevado en el ensayo de estabilidad metabólica humana, lo cual indicó que los compuestos se retiraron mediante microsomas hepáticos.

Los compuestos de la presente invención (Ejemplos 1-37) se compararon con los Compuestos comparativos 45-48 desvelados en la patente de los EE.UU. N.º 7.456.172 y se descubrió que son especialmente ventajosos. Los compuestos de la presente invención tuvieron la ventaja sorprendente de su actividad combinada como inhibidores de Notch 1 y Notch 3 y de una estabilidad metabólica superior con respecto a los microsomas hepáticos. Como se muestra en las Tablas 10 y 18, en los ensayos notificados, los Ejemplos 1-37 de la presente invención tuvieron valores de Cl_{50} para Notch 1 de 12,2 nM o menos y valores de Cl_{50} para Notch 3 de 15,0 nM o menos; y semividas de estabilidad metabólica humana de 31 minutos o más en el ensayo de semivida de estabilidad metabólica humana. Por el contrario, en pruebas similares, los Compuestos comparativos 45-48 tuvieron valores de Cl_{50} para Notch 1 en el intervalo de 5,1 nM a 64,1 nM y valores de Cl_{50} para Notch 3 en el intervalo de 12,5 nM a 74,5 nM; y semividas de estabilidad metabólica humana de 8 minutos o menos.

Modelos de xenoinjertos tumorales humanos en ratones

Todos los roedores se obtuvieron de Harlan Sprague Dawley Co. (Indianápolis, Indiana) y se mantuvieron en un ambiente libre de amoníaco, en una colonia definida y libre de patógenos. Todos los ratones se pusieron en cuarentena aproximadamente 1 semana antes de su uso para el ensayo de propagación tumoral y eficacia farmacológica. Se les suministraron alimentos y agua a los ratones, a demanda. El programa de cuidado de animales del Instituto de investigaciones farmacéuticas de Bristol-Myers Squibb cuenta con la completa acreditación de la American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con los métodos y las directrices para pruebas en animales de Bristol-Myers Squibb (BMS).

Se cultivaron xenoinjertos tumorales y se mantuvieron de manera subcutánea (SC) en ratones inmunodeprimidos balb/c nu/nu desnudos o NOD-SCID (Harlan Sprague Dawley). Los tumores se propagaron como trasplantes subcutáneos en la cepa de ratones adecuada (Tabla 19) usando fragmentos tumorales obtenidos de los ratones donantes.

Tabla 19

Tipos histológicos y requisito de cepa/género de los ratones huésped para la propagación de varios xenoinjertos tumorales humanos en ratones			
Tipo de tumor	Histología	Cepa de ratón	Sexo
TALL-1	ALL	NOD-SCID	hembra

Tipos histológicos y requisito de cepa/género de los ratones huésped para la propagación de varios xenoinjertos tumorales humanos en ratones			
Tipo de tumor	Histología	Cepa de ratón	Sexo
HPB-ALL	ALL	NOD-SCID	hembra
ALL-SIL	ALL	NOD-SCID	hembra
MDA-MB-157	mama	NOD-SCID	hembra
MDA-MB-468	mama	NOD-SCID	hembra
PAT-34	ovario	desnudo	hembra
PAT-50	ovario	desnudo	hembra
PAT-26	páncreas	desnudo	hembra
PAT-27	páncreas	desnudo	hembra

Ensayos preclínicos de quimioterapia

Las cantidades de animales necesarias para detectar una respuesta significativa se agruparon al comienzo del experimento y a cada uno se le administró un implante subcutáneo de un fragmento tumoral (~ 20 mg) con un trocar de calibre 13. Los tumores crecieron hasta la ventana de tamaño predeterminada (se excluyeron los tumores fuera del intervalo) y los animales se distribuyeron de manera uniforme en distintos grupos de tratamiento y de control. En general, había 8 ratones por grupo de tratamiento y de control, con la excepción de los experimentos realizados en el modelo de tumor SAL-IGF (este no se incluye en la Tabla 19), en el cual había normalmente 5 ratones por grupo de tratamiento o de control. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual. Los animales que recibieron tratamiento se controlaron a diario para determinar la toxicidad/mortalidad relacionada con el tratamiento. Cada grupo de animales se pesó antes del inicio del tratamiento (P_1) y nuevamente después de la última dosis de tratamiento (P_2). La diferencia de peso corporal ($P_2 - P_1$) proporciona una medida de toxicidad relacionada con el tratamiento.

La respuesta del tumor se determinó mediante la medición de los tumores con un calibre dos veces por semana, hasta que los tumores alcanzaron un tamaño "objetivo" predeterminado de 0,5 mg o 1 mg, según el tipo de tumor. Los pesos tumorales (mg) se estimaron a partir de la fórmula:

$$\text{Peso tumoral} = (\text{longitud} \times \text{ancho}^2) \div 2$$

Los criterios de respuesta del tumor se expresan en términos de inhibición del crecimiento tumoral (% de ICT). El retraso del crecimiento tumoral se define como la diferencia en tiempo (días) necesaria para que los tumores tratados (T) alcancen un tamaño objetivo predeterminado, en comparación con los del grupo de control (C). Para ello, el peso tumoral de un grupo se expresa como peso tumoral medio (PTP).

La inhibición del crecimiento tumoral se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ de inhibición del crecimiento tumoral} = \frac{\left(1 - \frac{T_t}{T_0} * \frac{C_0}{C_t}\right)}{\left(1 - \frac{C_0}{C_t}\right)}$$

donde

C_t = mediana del tamaño del tumor de control al final del tratamiento

C_0 = mediana del tamaño del tumor de control al inicio del tratamiento

T_t = mediana del tamaño del tumor del grupo tratado al final del tratamiento

T_0 = mediana del tamaño del tumor del grupo tratado al inicio del tratamiento

La actividad se define como la inhibición del crecimiento tumoral durable en un 50 % o más (es decir, $ICT \geq 50\%$) o log de destrucción celular de 0,5 o más ($LDC \geq 0,5$) durante un período equivalente al menos a un 1 tiempo de duplicación del volumen tumoral y el tratamiento farmacológico debe realizarse durante un período equivalente al menos a 2 tiempos de duplicación del volumen tumoral.

La respuesta tumoral también se expresó en términos de retraso del crecimiento del tumor (valor de RCT), que se define como la diferencia en tiempo (días) necesaria para que los tumores sometidos a tratamiento (T) alcancen un tamaño objetivo predeterminado, en comparación con los del grupo de control (C).

Siempre que fue posible, la actividad antitumoral se determinó en un intervalo de niveles de dosis hasta la dosis máxima tolerada (DMT), que se define como el nivel de dosis inmediatamente por debajo del cual ocurrió la toxicidad excesiva (es decir, más de una muerte). Cuando se produjo la muerte, se registró el día de la muerte. Se consideró que los ratones sometidos al tratamiento que murieron antes de que sus tumores alcanzaran el tamaño objetivo murieron por la toxicidad del fármaco. No murió ningún ratón de control con un tumor que tuviera un tamaño menor al tamaño objetivo. Se consideró que los grupos de tratamiento con más de una muerte provocada por la toxicidad del fármaco tuvieron tratamientos excesivamente tóxicos y sus datos no se incluyeron en la evaluación de la eficacia antitumoral de un compuesto.

La posible interacción de la toxicidad del fármaco que afecta a la tolerabilidad del tratamiento es una consideración importante en los ensayos de quimioterapia combinada. La interpretación de los resultados de terapias combinadas debe basarse en la comparación de la actividad antitumoral de la mejor respuesta posible para los agentes individuales con la combinación en dosis toleradas de manera comparable. Por lo tanto, el sinergismo terapéutico se definió como el efecto terapéutico alcanzado con un régimen tolerado de los reactivos combinados que superó el efecto óptimo alcanzado en cualquier dosis tolerada de monoterapia. Las evaluaciones estadísticas de los datos se realizaron usando el ensayo de Wilcoxon generalizado de Gehan. La significancia estadística se declaró en $P < 0,05$.

Administración de fármacos

En estudios *in vitro*, todos los agentes se disolvieron en DMSO al 100 % y se diluyeron en serie en medios/suero bovino fetal al 10 %. Los siguientes excipientes se usaron para la administración de los inhibidores de Notch a los roedores: ETOH/TPGS/PEG300 (10:10:80). En general, los inhibidores de Notch se administraron por vía oral en una pauta de cada día x 15, 10 días de administración-2 días de reposo-5 días de administración, aunque también se habían evaluado otras pautas que demostraron ser eficaces. Por ejemplo, el régimen de dosificación que consiste en cada día x 12, 4 días de administración-3 días de reposo demostró ser tan eficaz como cada día x 15, 10 días de administración-2 días de reposo-5 días de administración. En los estudios de dos veces al día, la segunda dosis se administró de 6 a 12 horas después de la primera dosis.

Actividad antitumoral *in vivo*

La actividad antitumoral del Ejemplo 1 administrado por vía oral (VO) se evaluó en xenoinjertos tumorales humanos implantados en ratones. Como se muestra en las Figuras 1-4, el Ejemplo 1 presentó actividad antitumoral.

La siguiente Tabla 20 enumera la actividad antitumoral de los ejemplos de la presente invención medida en los modelos de xenoinjertos tumorales humanos en ratones. Los compuestos de la presente invención, como se ejemplifican mediante los Ejemplos 1 y 3, mostraron actividad antitumoral con la administración oral (VO).

Tabla 20				
Administración oral				
Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Actividad antitumoral		
		TALL1 (LDC)	MDA-MB-157 (% de ICT)	MDA-MB-468 (% de ICT)
1	10-20	>4,3	91	98
3	10	4,0	NA	NA
TALL1: cada día x 10. MDA-MB-157 y MDA-MB-468: cada día x 15, 10 días de administración-2 días de reposo-5 días de administración. cada día - una vez por día. LDC - Log de destrucción celular.				

Evaluación del profármaco: Farmacocinética de dosis única en ratas

Se usaron ratas macho SPRAGUE DAWLEY® (250-300 g) para los estudios farmacocinéticos. Las ratas se sometieron a ayuno durante la noche anterior a la administración de la dosis y se alimentaron 4 h después de la dosis. En cada estudio, distintos grupos de animales ($N = 2-3$) recibieron el compuesto de ensayo mediante sonda oral. Se tomaron muestras de sangre (~0,3 ml) de la vena yugular en tubos que contenían K₂EDTA 0,5, 1, 3, 5, 7 y 24 h después de la dosis. Las muestras de plasma, obtenidas mediante centrifugación a 4 °C (1500-2000 xg), se almacenaron a -20 °C hasta el momento del análisis mediante CL/EM/EM.

Análisis de datos para los ensayos farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron mediante análisis no compartimental de los datos de concentración plasmática (determinada mediante CL/EM/EM) frente al tiempo (Software ThermoKinetica versión 5.0). La concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo para la $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, se registraron directamente a partir de observaciones experimentales. El área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo ($ABC_{0-\text{t}}$) se calculó usando una combinación de adiciones totales trapezoidales lineales y logarítmicas. El aclaramiento plasmático total

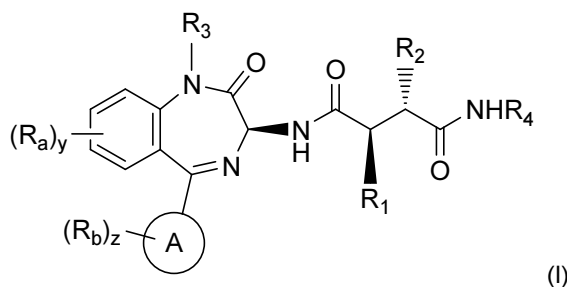
- 5 (CLTp), el volumen de distribución del estado estacionario (V_{ss}), la semivida de eliminación aparente ($t_{1/2}$) y el tiempo medio de residencia (TRM) se calcularon después de la administración IV. El cálculo de $t_{1/2}$ se realizó usando un mínimo de 3 puntos temporales con concentraciones cuantificables. La biodisponibilidad oral absoluta F se calculó como la relación de los valores de ABC normalizados por dosis después de la dosis oral e IV. Las exposiciones plasmáticas del Ejemplo 1 (ABC_{0-24h} o ABC_{0-7h}) después de la administración de los profármacos se compararon con la exposición después de la administración del Ejemplo 1. Se estimaron las biodisponibilidades relativas de los profármacos con respecto al Ejemplo 1 (Tabla 21).

Tabla 21

Administración del profármaco de ejemplo a ratas: Niveles sanguíneos de Ejemplo 1			
Ejemplo	Dosis (mg/kg)	ABC_{0-24h} del Ejemplo 1 después de la administración del profármaco (nM•h)	% de biodisponibilidad relativa con respecto al Ejemplo 1
38	6,44	865	66
40	6,35	276 *	39
42	6,16	1540	117
43	3,00	193	35
44	7,62	557	42
* ABC_{0-7h}			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



y/o al menos una sal del mismo, en la que:

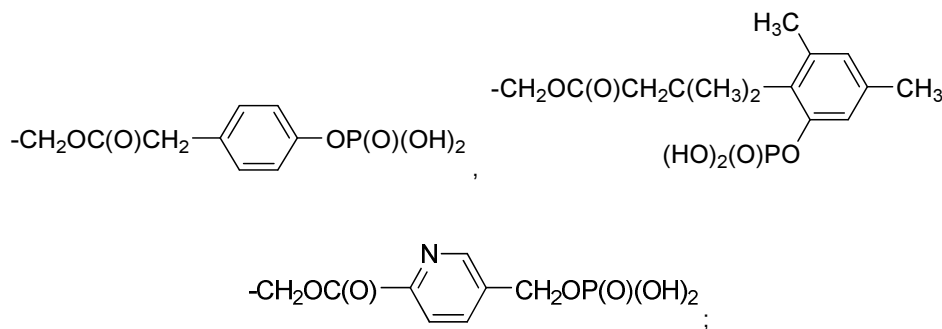
R₁ es -CH₂CH₂CF₃;

R₂ es -CH₂CH₂CF₃ o -CH₂CH₂CH₂CF₃;

R₃ es H, -CH₃ o R_x;

R₄ es H o R_y;

R_x es: -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂,
CH₂OC(O)CH((CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂), -



o

R_y es: -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH, -SCH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃ o -SCH₂CH(NH₂)C(O)OC(CH₃)₃;

el anillo A es fenilo o piridinilo;

cada R_a es independientemente Cl, alquilo C₁₋₃, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃ y/u -O(ciclopropilo);

cada R_b es independientemente F, Cl, -CH₃, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropilo y/u -OCH₃;

y es cero, 1 o 2; y

z es cero, 1 o 2;

a condición de que si el anillo A es fenilo y z es cero, entonces y es 1 o 2 y al menos un R_a es alquilo C₁₋₃, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropilo u -O(ciclopropilo);

a condición de que si R₃ es R_x, entonces R₄ es H; y

a condición de que si R₄ es R_y, entonces R₃ es H o -CH₃.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o al menos una sal del mismo, en el que:

el anillo A es fenilo;

R₃ es H; y

z es 1 o 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o al menos una sal del mismo, en el que:

R₂ es -CH₂CH₂CF₃;

el anillo A es fenilo; y

z es 1 o 2.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o al menos una sal del mismo, en el que:

R₂ es -CH₂CH₂CF₃;

el anillo A es fenilo;

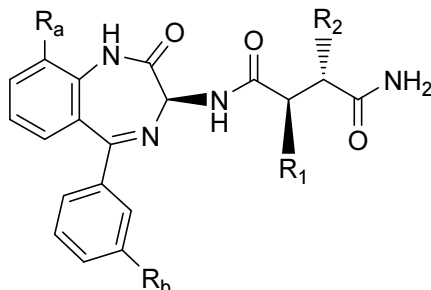
R_a es alquilo C₁₋₃ o -CH₂OH;

cada R_b es independientemente F y/o Cl;

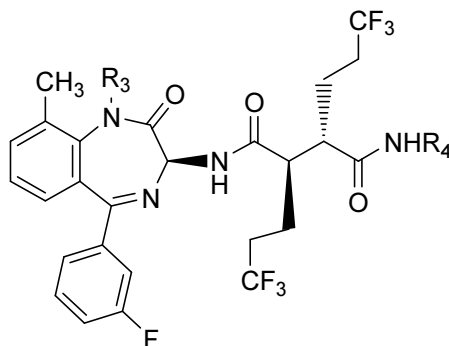
y es 1; y
z es 1 o 2.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene la estructura:

5



6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o al menos una sal del mismo, que tiene la estructura:



10

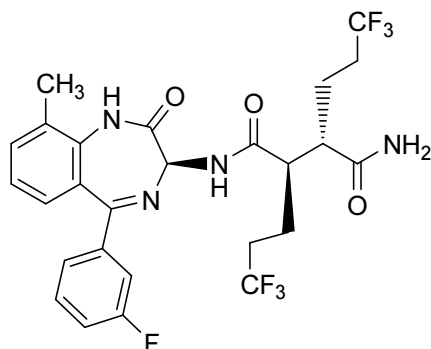
en la que:

R₃ es H o R_x;
R₄ es H o R_y;
a condición de que si R₃ es R_x, entonces R₄ es H; y
a condición de que si R₄ es R_y, entonces R₃ es H.

15

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura:

20

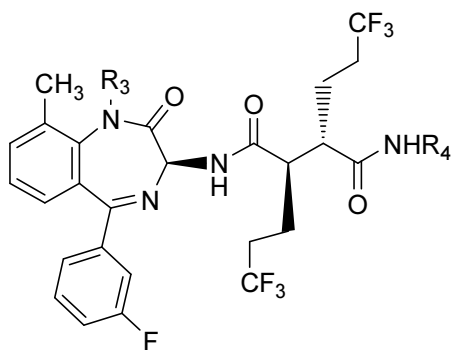


8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre: (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (1); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (2); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (3); (2R,3S)-N-(9-cloro-5-(3,4-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (4); (2R,3S)-N-(9-cloro-5-(3,5-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (5); (2R,3S)-N-((3S)-9-etil-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (6); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (7); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-

25

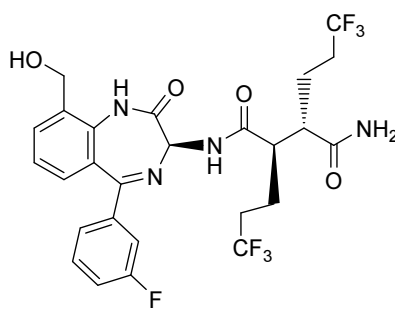
30

- trifluoropropil)succinamida (8); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-9-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (9); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3,5-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (10); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-9-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (11); (2R,3S)-N-((3S)-9-isopropil-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (12); (2R,3S)-N-((3S)-9-isopropil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (13); (2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (14); (2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (15); (2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (16); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (17); (2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (18); (2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (19); (2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (20); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (21); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (22); (2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (23); (2R,3S)-N-((3S)-9-ciclopropil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (24); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-ciclopropilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (25); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (26); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-clorofenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (27); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (28); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (29); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (30); (2R,3S)-N-((3S)-5-(2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (31); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (32); (2R,3S)-N-((3S)-9-metoxi-2-oxo-5-(5-(trifluorometil)-2-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (33); (2R,3S)-N-((3S)-5-(5-cloro-2-piridinil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (34); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (35); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (36); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (37); L-valinato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (38); L-alaninato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (39); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteína (40); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteinato de *terc*-butilo (41); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteinato de metilo (42); (4-(fosfonooxi)fenil)acetato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (43); L-valil-L-valinato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metilo (44); y sales de los mismos.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o al menos una sal del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición que comprende:
- (i) al menos un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura:



y/o al menos una sal del mismo;

(ii) un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura:



o

(iii) una mezcla de (i) y (ii);

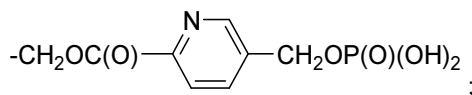
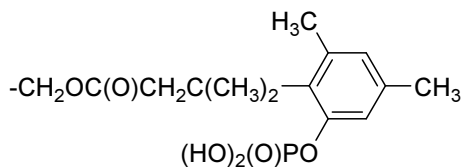
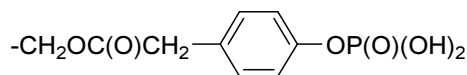
en la que:

R₃ es H o R_x;

R₄ es H o R_y;

R_x es: -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂,
CH₂OC(O)CH((CH₃)₂)NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂,

-CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂,



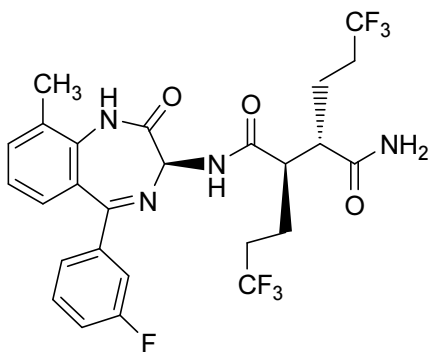
R_y es: -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH, -SCH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃ o -SCH₂CH(NH₂)C(O)OC(CH₃)₃;

a condición de que si R₃ es R_x, entonces R₄ es H; y a condición de que si R₄ es R_y, entonces R₃ es H.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

13. Un compuesto que tiene la estructura



5 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso con uno o más agentes adicionales seleccionados entre dasatinib, paclitaxel, tamoxifeno, dexametasona y carboplatino, administrados secuencial o simultáneamente, para el tratamiento del

10

FIG. 1

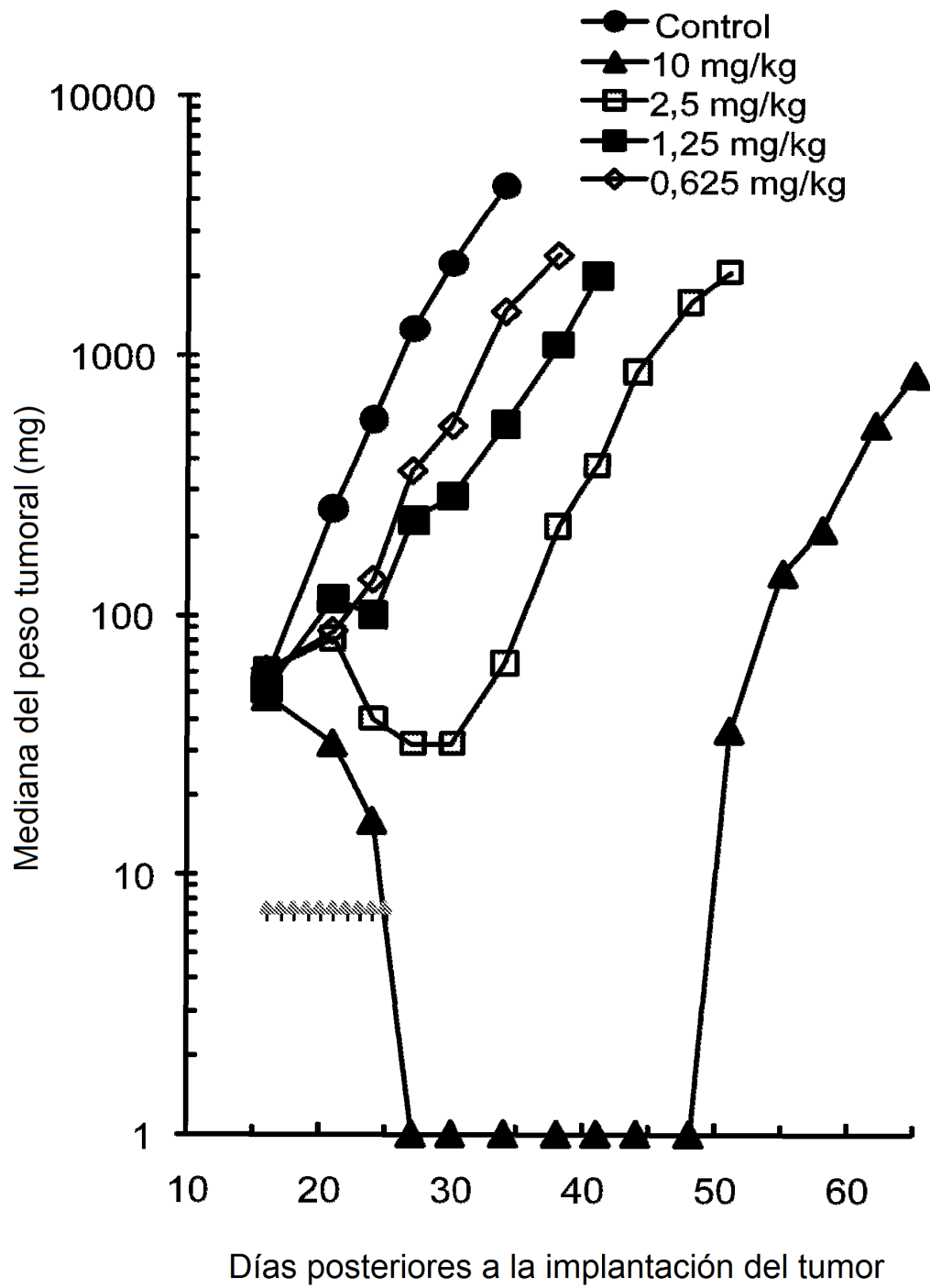


FIG. 2

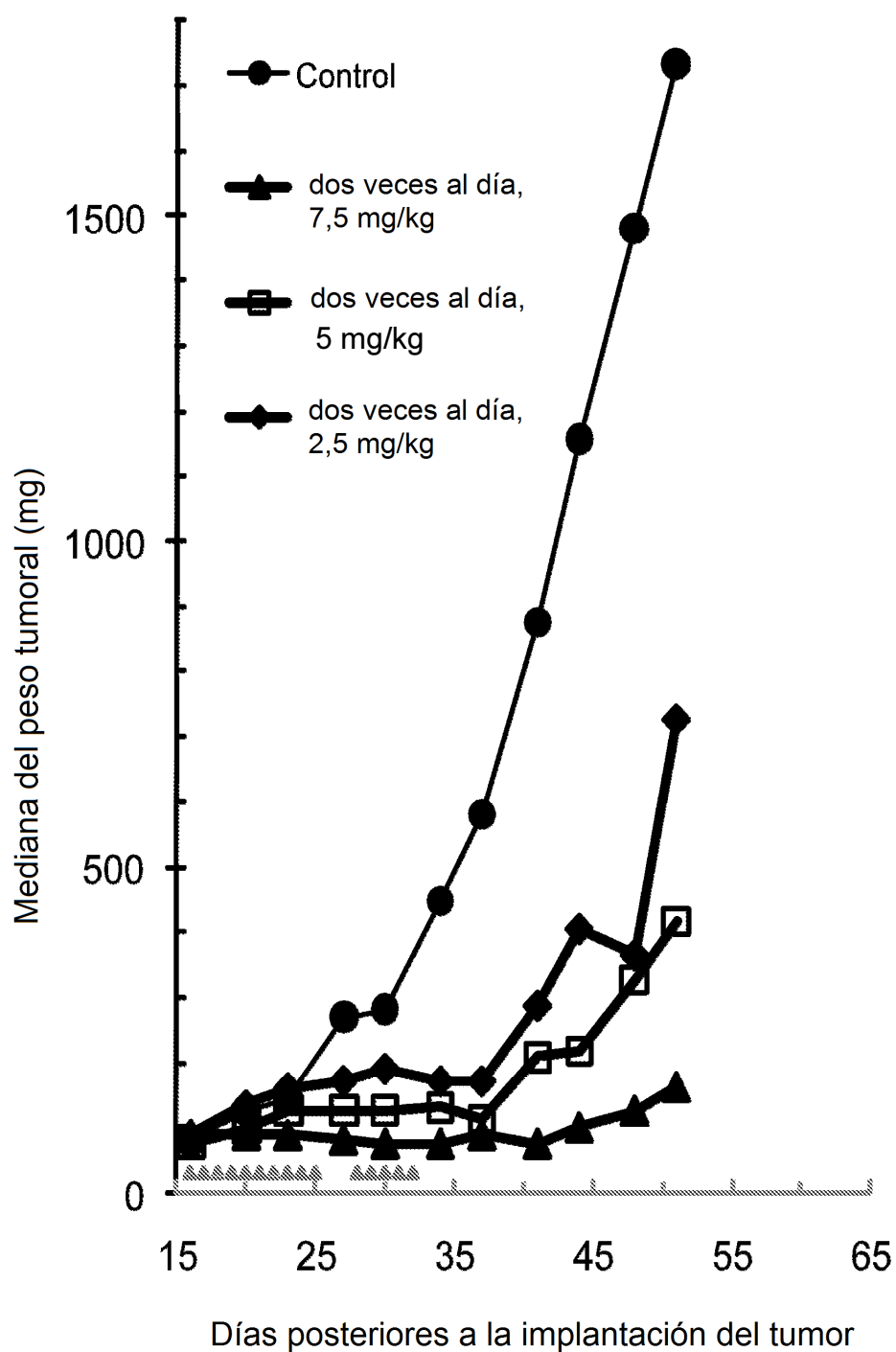


FIG. 3

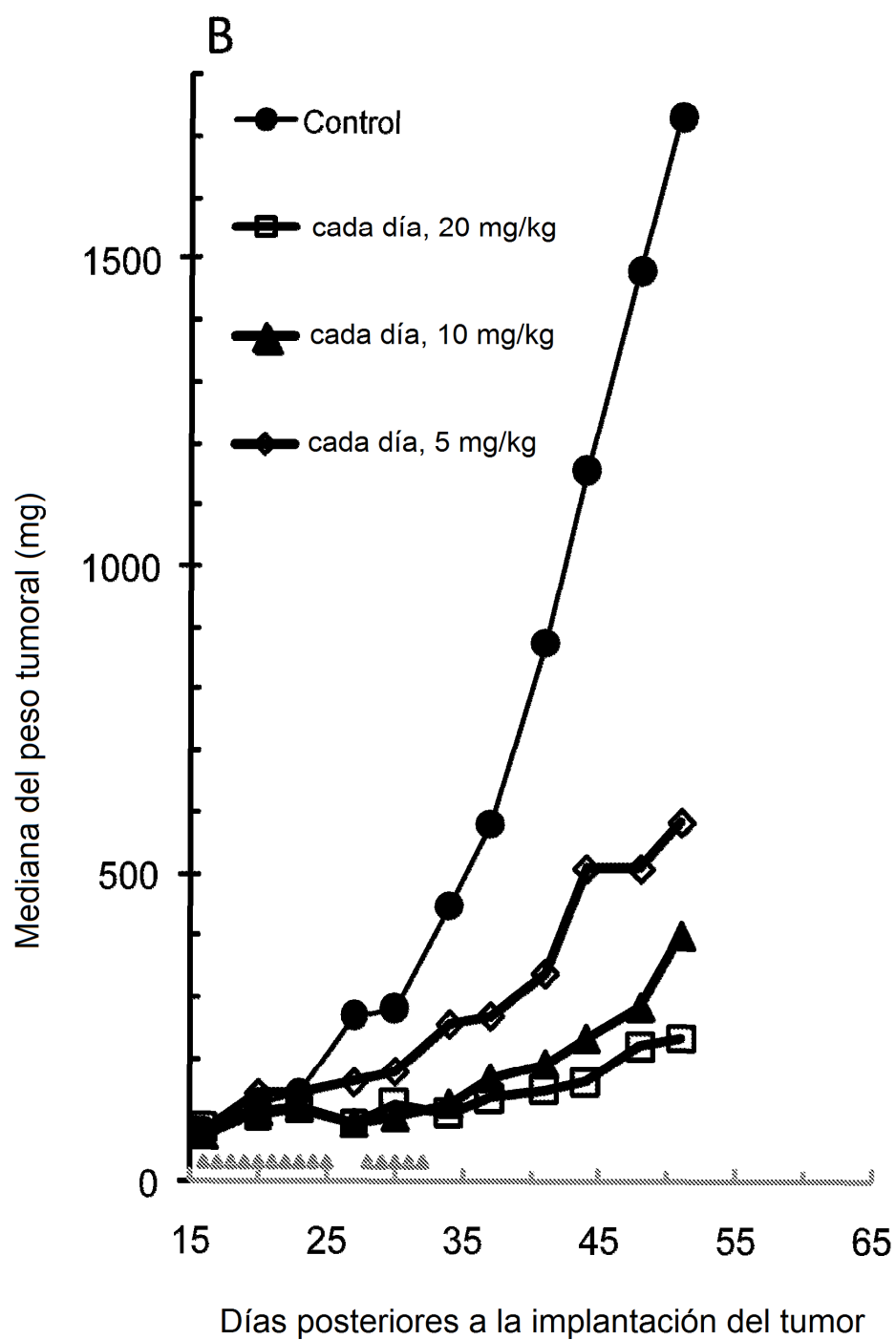


FIG. 4

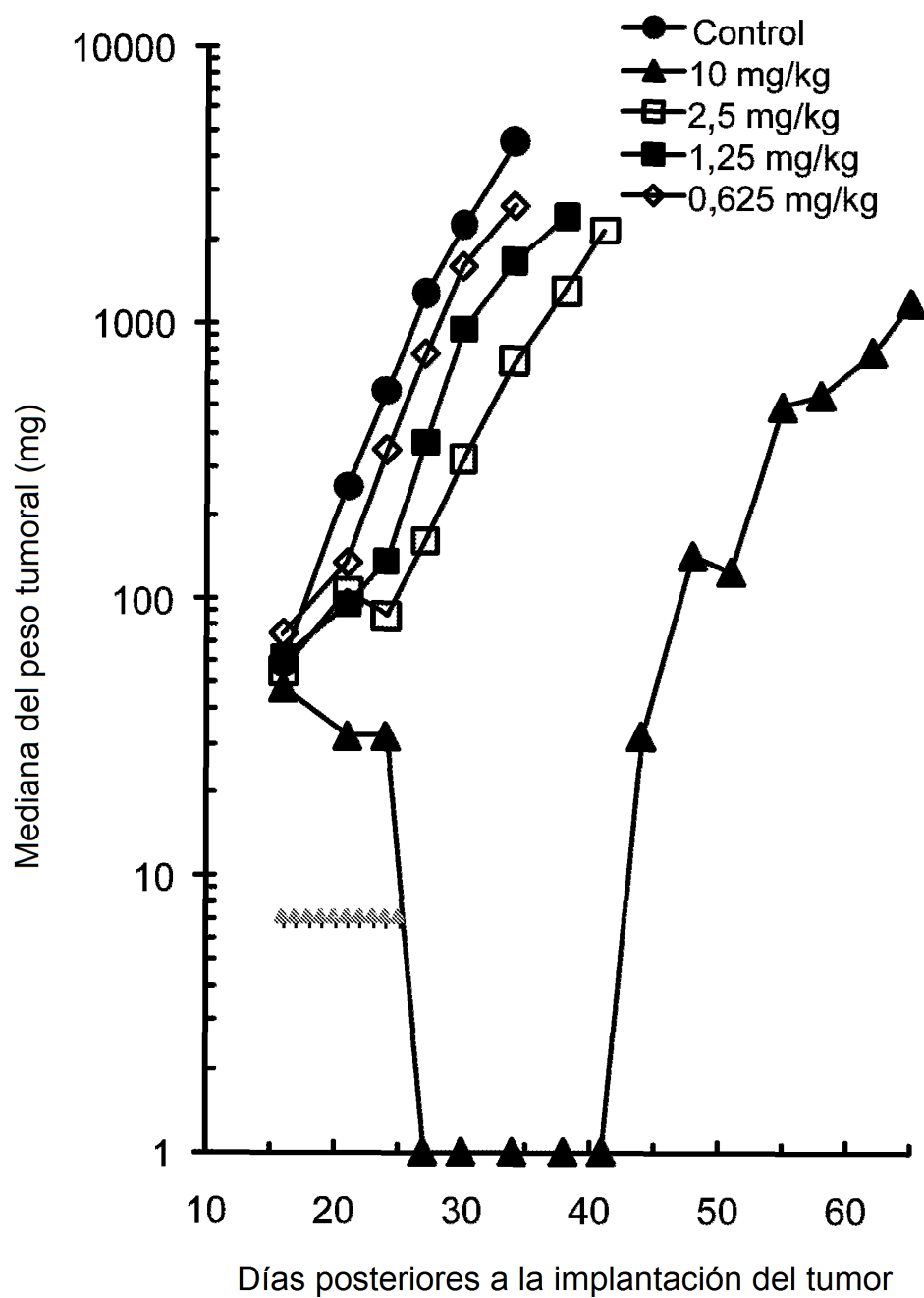


FIG. 5

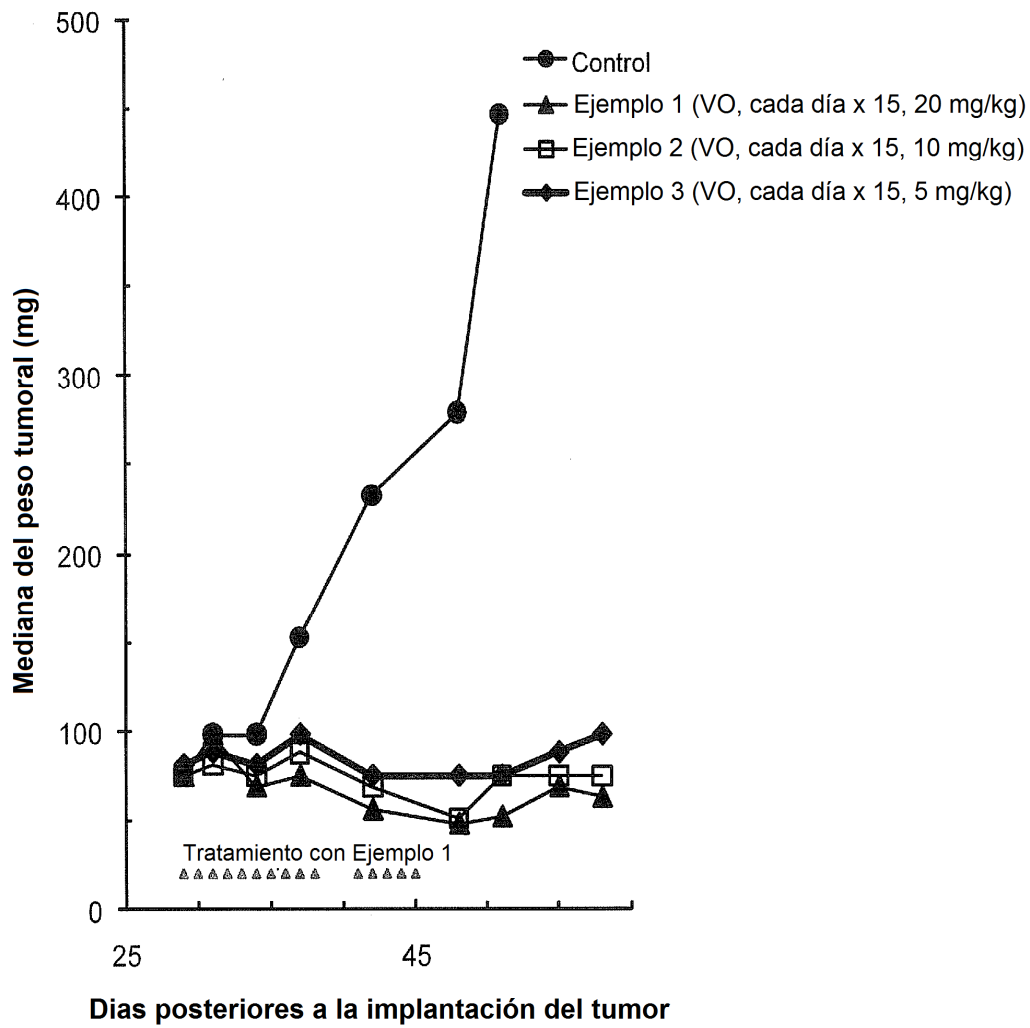


FIG. 6

