

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 171**

51 Int. Cl.:

**C07D 281/10** (2006.01)

**A61K 31/554** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2015 PCT/IB2015/055584**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16020785**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2015 E 15745248 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 3177600**

54 Título: **Síntesis de benzodiazepinas**

30 Prioridad:

**05.08.2014 US 201462033181 P**

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

**19.09.2018**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
(NO. 2) LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**GUO, JIASHENG;  
LIU, BING;  
MARTIN, MICHAEL T.;  
MITCHELL, MARK B. y  
ZHOU, XIAOMING**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 682 171 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

Síntesis de benzodiazepinas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a métodos mejorados para la síntesis de ciertos compuestos que son útiles para el tratamiento y la prevención de desórdenes metabólicos que incluyen la diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2), la obesidad y otros desórdenes relacionados.

**Antecedentes de la invención**

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

15 La diabetes se refiere a desórdenes metabólicos que provocan la incapacidad del cuerpo para regular los niveles de glucosa de forma efectiva. Aproximadamente, el 90% de los casos de diabetes son el resultado de la diabetes tipo 2 mientras que el 10% restante es el resultado de la diabetes tipo 1, de la diabetes gestacional y de la diabetes autoinmune latente del adulto ("LADA"). Todas las formas de diabetes dan como resultado niveles elevados de glucosa en sangre y, si permanece sin tratamiento de forma crónica, puede aumentar el riesgo de complicaciones macrovasculares (enfermedad del corazón, accidente cerebrovascular, otras formas de enfermedad cardiovascular) y microvasculares [insuficiencia renal (nefropatía), ceguera por retinopatía diabética, daño en nervios [neuropatía diabética]].

20 La diabetes tipo 1, conocida también como diabetes juvenil o diabetes mellitus insulino dependiente (DIMD), puede suceder a cualquier edad, pero se diagnostica con más frecuencia en niños, adolescentes o adultos jóvenes. La destrucción de etiología autoinmune de las células beta productoras de insulina causa la diabetes tipo 1, lo que genera incapacidad para producir suficiente insulina. La insulina controla los niveles de glucosa en sangre mediante la estimulación del transporte de glucosa sanguínea a las células para su uso como fuente de energía. Una producción  
25 insuficiente de insulina conlleva la disminución de la toma de glucosa por las células y da como resultado la acumulación de glucosa en el torrente sanguíneo. La falta de glucosa en las células conlleva a la larga la aparición de los síntomas de la diabetes tipo 1: poliuria (micción frecuente), polidipsia (sed), hambre constante, pérdida de peso, cambios en la visión y fatiga. Las células beta del páncreas productoras de insulina del paciente se destruyen completamente a lo largo de los 5 a 10 años siguientes al diagnóstico de la diabetes tipo 1 y el cuerpo no puede  
30 producir insulina por más tiempo. Como resultado, los pacientes con diabetes tipo 1 requieren la administración diaria de insulina durante el resto de sus vidas.

35 La diabetes tipo 2, conocida también como diabetes mellitus no insulino dependiente ("NIDDM") o diabetes iniciada en la edad adulta, sucede cuando el páncreas no produce suficiente insulina y/o los tejidos adquieren resistencia a niveles normales o altos de insulina (resistencia a la insulina), lo que genera niveles de glucosa en sangre excesivamente altos. Hay múltiples factores que pueden generar resistencia a la insulina, que incluyen niveles de glucosa en sangre elevados de forma crónica, factores genéticos, la obesidad, falta de actividad física y el aumento de la edad. A diferencia de la diabetes tipo 1, los síntomas de la diabetes tipo 2 son menos manifiestos, lo que hace que la enfermedad no sea diagnosticada hasta varios años después de su aparición con un pico de prevalencia cercano a los 45 años en adultos. Desafortunadamente, la incidencia de la diabetes está aumentando en niños.

40 El principal objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 2 es conseguir y mantener el control glucémico para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares (neuropatía diabética, retinopatía o nefropatía) y macrovasculares (enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, otras formas de enfermedad cardiovascular). Las directrices actuales para el tratamiento de la diabetes tipo 2 según la Asociación Americana para la Diabetes ("ADA") y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes ("EASD") [*Diabetes Care*, 2008, 31 (12), 1] subrayan las modificaciones del estilo de vida lo que incluye la pérdida de peso y el aumento de la actividad física como estrategia  
45 terapéutica principal para el manejo de la diabetes tipo 2. Sin embargo, esta estrategia por sí sola fracasa en la mayoría de los pacientes a lo largo del primer año, lo que hace que los médicos prescriban medicación con el paso del tiempo. Tanto la ADA como la EASD recomiendan la metformina como una medicación de nivel 1a; sin embargo, muchos pacientes que toman metformina sufren efectos secundarios de tipo gastrointestinal y, en casos raros, acidosis láctica potencialmente letal. Las recomendaciones para medicaciones de nivel 1b incluyen las sulfonilureas, que estimulan la secreción de insulina por el páncreas a través de la modulación de la actividad de canales de potasio, y la insulina exógena. Aunque ambos medicamentos reducen los niveles de glucosa en sangre de forma rápida y efectiva, la insulina requiere de una a cuatro inyecciones diarias y ambos agentes pueden causar una ganancia de peso no deseada e hipoglucemias potencialmente letales. Las recomendaciones de nivel 2a incluyen agentes más nuevos  
50 como las tiazolidindionas (TZD, como pioglitazona y rosiglitazona), que aumentan la sensibilidad a la insulina del músculo, el hígado y la grasa, así como los análogos de GLP-1, que aumentan la secreción postprandial de insulina por las células beta del páncreas de forma dependiente de glucosa. Si bien las TZD muestran un control de los niveles de glucosa en sangre robusto y duradero, los efectos adversos incluyen ganancia de peso, edema, fracturas óseas en  
55

mujeres, exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento potencial de los riesgos de accidentes cardiovasculares isquémicos. Los análogos de GLP-1 también controlan los niveles de glucosa en sangre de forma efectiva, pero este tipo de medicación requiere su inyección y muchos pacientes se quejan de sufrir náuseas. Los inhibidores de DPP-4 constituyen la inclusión más reciente en la lista de medicamentos de nivel 2 que, al igual que los análogos de GLP-1, aumentan la secreción de insulina por las células beta de forma dependiente de glucosa. Desafortunadamente, los inhibidores de la DPP-4 controlan los niveles de glucosa en sangre únicamente de forma modesta, y la seguridad en el uso de los inhibidores de la DPP-4 a largo plazo no se ha establecido de forma firme. Otros medicamentos que se prescriben en menor medida para la diabetes tipo 2 incluyen los inhibidores de la alfa-glucosidasa, las glinidas y los análogos de la amilina. Obviamente, se necesitan nuevos medicamentos de eficacia, durabilidad y perfiles de efectos secundarios mejorados para los pacientes con diabetes tipo 2.

El GLP-1 y el GIP son péptidos conocidos como incretinas que se secretan por las células L y K, respectivamente, desde el tracto intestinal a la corriente sanguínea tras la ingestión de nutrientes. Esta importante respuesta fisiológica sirve como mecanismo primario de señalización entre la concentración de nutrientes (glucosa/grasas) en el tracto intestinal y otros órganos periféricos. Tras la secreción, ambos péptidos circulantes disparan señales en las células beta del páncreas para aumentar la secreción de insulina estimulada por la glucosa que, a su vez, controla la concentración de glucosa en la corriente sanguínea (para revisar ver: *Diabetic Medicine* **2007**, 24(3), 223; *Molecular and Cellular Endocrinology* **2009**, 297(1-2), 127; *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* **2001**, 109(Suppl. 2), S288).

Se ha explorado de forma extensa la relación entre las hormonas de tipo incretina tales como GLP-1 y GIP y la diabetes tipo 2. La mayoría de estudios indican que la diabetes tipo 2 se asocia con un defecto adquirido en la secreción de GLP-1 así como en la acción del GIP (ver *Diabetes* **2007**, 56(8), 1951 y *Current Diabetes Reports* **2006**, 6(3), 194). El uso de GLP-1 exógeno para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 está seriamente limitado debido a su degradación rápida por la proteasa DPP-4. Se han diseñado muchos péptidos modificados tales como los miméticos de péptido similar al glucagón tipo 1 resistentes a DPP-4 que presentan vidas medias más largas que el GLP-1 endógeno. Los agentes con este perfil que han demostrado ser muy efectivos en el tratamiento de la diabetes tipo 2 incluyen la exenatida y la liraglutida; sin embargo, estos agentes requieren ser inyectados. Aquellos agentes orales que inhiben la DPP-4, tales como la sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina, elevan el GLP-1 intacto y controlan de forma modesta los niveles de glucosa circulante (ver *Pharmacology & Therapeutics* **2010**, 125(2), 328; *Diabetes Care* **2007**, 30(6), 1335; *Expert Opinion on Emerging Drugs* **2008**, 13(4), 593). Serían deseables nuevos medicamentos orales que incrementen la secreción del GLP-1 para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

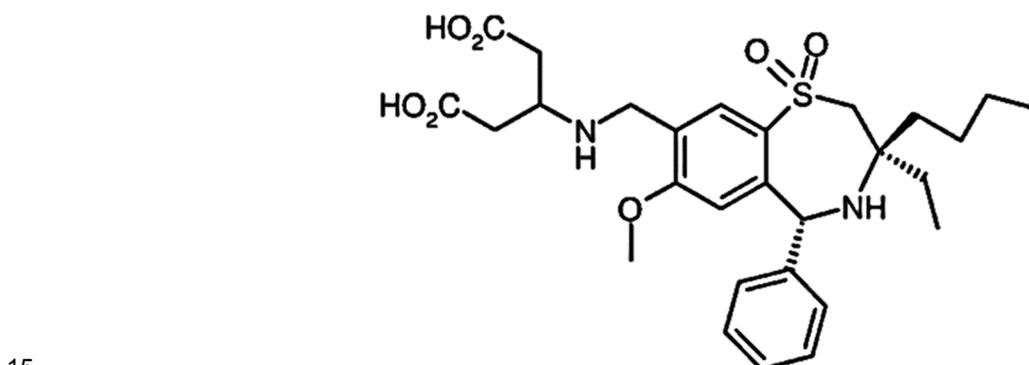
Se ha demostrado que los ácidos biliares aumentan la secreción de péptidos desde el tracto gastrointestinal. Los ácidos biliares se liberan desde la vesícula biliar al intestino delgado después de cada comida para facilitar la digestión de los nutrientes, en particular, los lípidos y las vitaminas liposolubles. Los ácidos biliares también funcionan como hormonas que regulan la homeostasis del colesterol, la energía y la homeostasis de la glucosa a través de receptores nucleares (FXR, PXR, CAR, VDR) y a través del receptor TGR5 acoplado a proteínas G (para revisar ver: *Nature Drug Discovery* **2008**, 7, 672; *Diabetes, Obesity and Metabolism* **2008**, 10, 1004). TGR5 es un miembro de la subfamilia de GPCR similares a la rodopsina (clase A) que se expresa en intestino, vesícula biliar, tejido adiposo, hígado y regiones específicas del sistema nervioso. El TGR5 se activa por múltiples ácidos biliares; los ácidos litocólico y desoxicólico sus activadores más potentes (*Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51(6), 1831). Tanto los ácidos desoxicólico como litocólico aumentan la secreción del GLP-1 por parte de la línea celular STC-1 en parte a través del TGR5 (*Biochemical and Biophysical Research Communications* **2005**, 329; 386). Se ha demostrado que el INT-777, un agonista sintético del TGR5, aumenta la secreción intestinal del GLP-1 en ratones *in vivo* (*Cell Metabolism* **2009**, 10, 167). Se ha demostrado que las sales biliares promueven la secreción del GLP-1 por parte de las células L del colon en un modelo de colon de rata perfundido vascularmente (*Journal of Endocrinology* **1995**, 145(3), 521), así como la secreción del GLP-1, péptido YY (PYY) y neurotensina en un modelo de íleon rata perfundido vascularmente (*Endocrinology* **1998**, 139(9), 3780). En seres humanos, la infusión de desoxicolato en el colon sigmoide produce el incremento rápido y acusado dependiente de la dosis de las concentraciones de PYY y enteroglucagón en plasma (*Gut* **1993**, 34(9), 1219). Aquellos agentes que aumentan las concentraciones de los ácidos biliares o las sales biliares en colon e íleon aumentarán la secreción en el intestino de péptidos que incluyen, pero no se limitan únicamente, al GLP-1 y al PYY.

Los ácidos biliares se sintetizan a partir del colesterol en el hígado y después se da la conjugación de su ácido carboxílico con el grupo amino funcional de la taurina y la glicina. Los ácidos biliares conjugados se secretan hacia la vesícula biliar, en donde se da su acumulación hasta que se consume la comida. Después de la ingesta, la vesícula biliar se contrae y vacía su contenido en el duodeno, donde los ácidos biliares conjugados facilitan la absorción a través del intestino delgado proximal del colesterol, las grasas y las vitaminas liposolubles (Para revisar ver: *Frontiers in Bioscience* **2009**, 14, 2584; *Clinical Pharmacokinetics* **2002**, 41(10), 751; *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **2001**, 32, 407). Los ácidos biliares conjugados continúan su circulación a través del intestino delgado hasta el íleo distal, en donde se reabsorbe el 90% por los enterocitos a través del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT, también conocido como iBAT). El 10% restante se deconjugan en ácidos biliares por las bacterias intestinales en el íleo terminal y el colon, de los cuales el 5% son reabsorbidos de forma pasiva en el colon y el 5% restante se excreta en las heces. Los ácidos biliares que son reabsorbidos por ASBT en el íleo son transportados a continuación a la vena porta para su recirculación hasta el hígado. Este proceso, que se conoce como circulación enteropática, está muy regulado y es importante para el mantenimiento general de la reserva global de los ácidos biliares en el cuerpo ya que el total de los ácidos biliares sintetizados en el hígado es equivalente al total de los

5 ácidos biliares que se excretan en las heces. La interrupción farmacológica de la reabsorción de los ácidos biliares mediante un inhibidor del ASBT produce concentraciones crecientes de ácidos biliares en el colon y las heces, una consecuencia fisiológica que se incrementa por la conversión del colesterol hepático a ácidos biliares para compensar la pérdida de ácidos biliares a través de las heces. Muchas compañías farmacéuticas han utilizado este mecanismo como estrategia para disminuir el colesterol sérico en pacientes con dislipidemia o hipercolesterolemia (para revisar ver: *Current Medical Chemistry* **2006**, 13, 997). En gran medida, el aumento de la concentración de ácidos o sales biliares en colon, mediado por el inhibidor de ASBT, también aumentará la secreción en el intestino de GLP-1, PYY, GLP-2 y otras hormonas intestinales. De este modo, los inhibidores del ASBT pueden ser útiles para el tratamiento de la diabetes tipo 2, la diabetes tipo 1, la dislipidemia, la obesidad, el síndrome del intestino corto, el estreñimiento crónico idiopático, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad de Crohn y la artritis.

10 Se han descrito algunas 1,4-benzodiazepinas, por ejemplo, en WO 94/18183 y WO 96/05188. Se indica la utilidad de estos compuestos como inhibidores de la recaptación de ácidos biliares ilíacos (a través del ASBT).

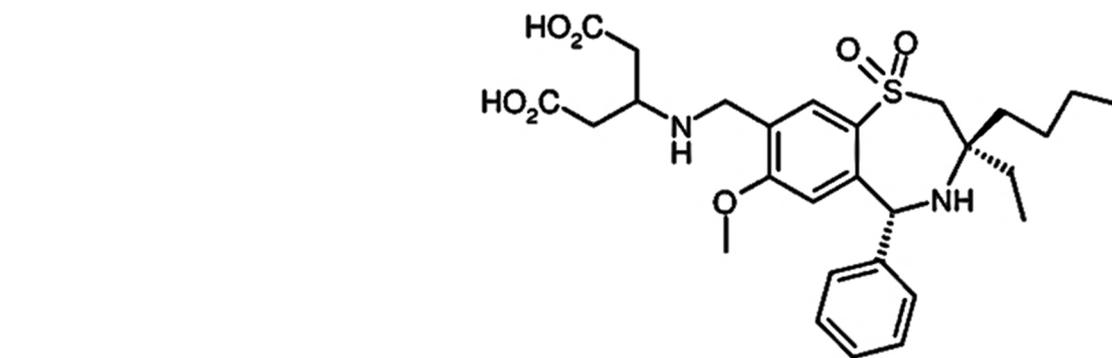
La patente publicada WO 2011/137,135 describe, entre otros compuestos, el siguiente compuesto. Esta patente también describe métodos de síntesis del compuesto.



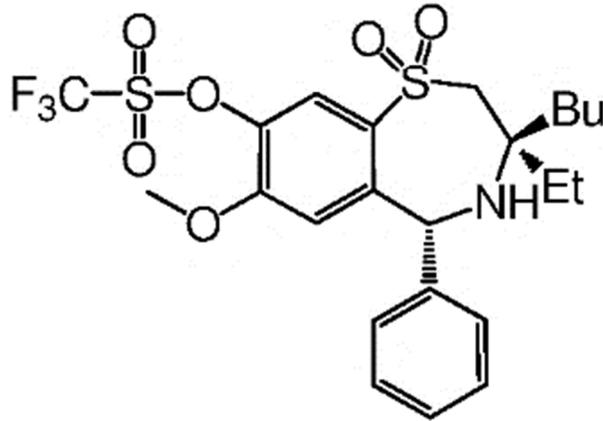
La preparación del compuesto anterior se describe también en J. Med. Chem, Vol 56, pp5094-5114 (2013).

#### Compendio de la invención

Brevemente, en un aspecto, la presente invención describe la síntesis mejorada del compuesto



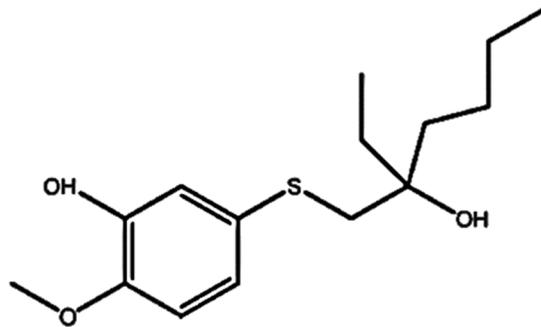
que comprende la etapa de preparar el compuesto (intermedio H)



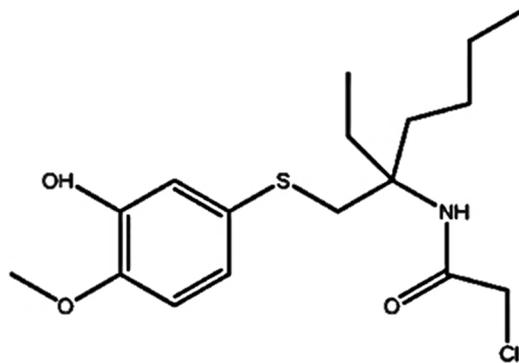
a partir del 3-hidroxi-4-metoxitiofenol (intermedio A).

**Descripción detallada de la invención**

- 5 En otro aspecto, el método de esta invención comprende la etapa de convertir 3-hidroxi-4-metoxitiofenol en



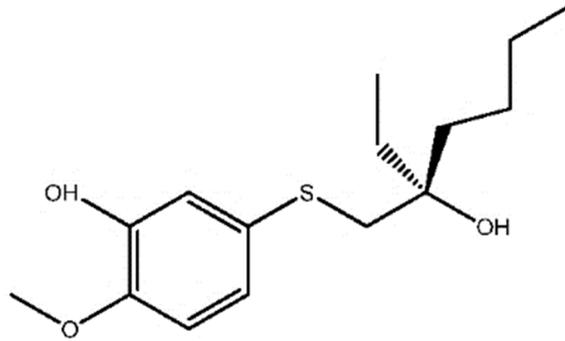
que es convertido a continuación en



a través de una reacción de Ritter.

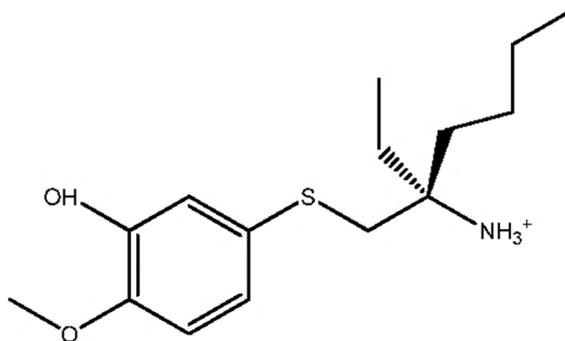
- 10 Preferiblemente, dicha reacción de Ritter usa ClCH<sub>2</sub>CN.

En otro aspecto, el método de esta invención comprende la etapa de convertir 3-hidroxi-4-metoxitiofenol en

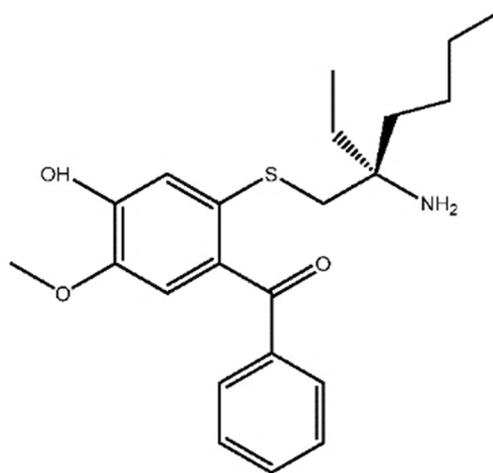


por ejemplo, por reacción con sulfato de (R)-2-amonio-2-etilhexilo.

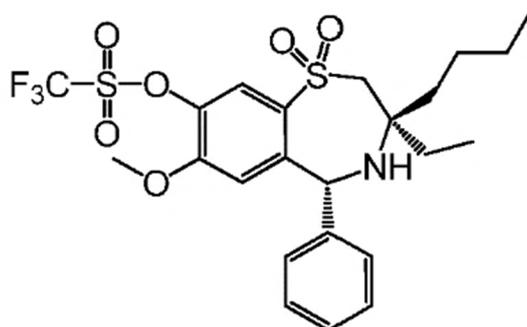
5 En un aspecto el método de esta invención comprende la preparación de 3-hidroxi-4-metoxitiofenol a partir de acetato de 2-metoxifenilo y la conversión de 3-hidroxi-4-metoxitiofenol en



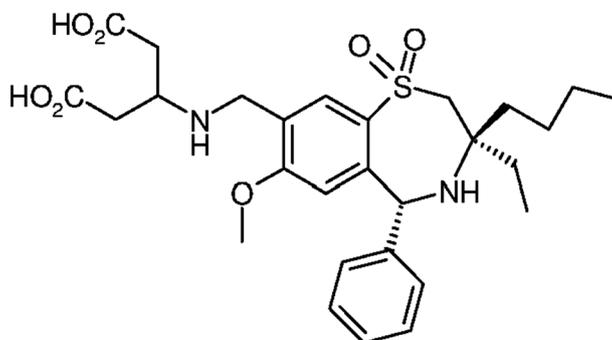
que es convertido a continuación en



que es convertido a continuación en



que es convertido a continuación en



## 5 Ejemplos

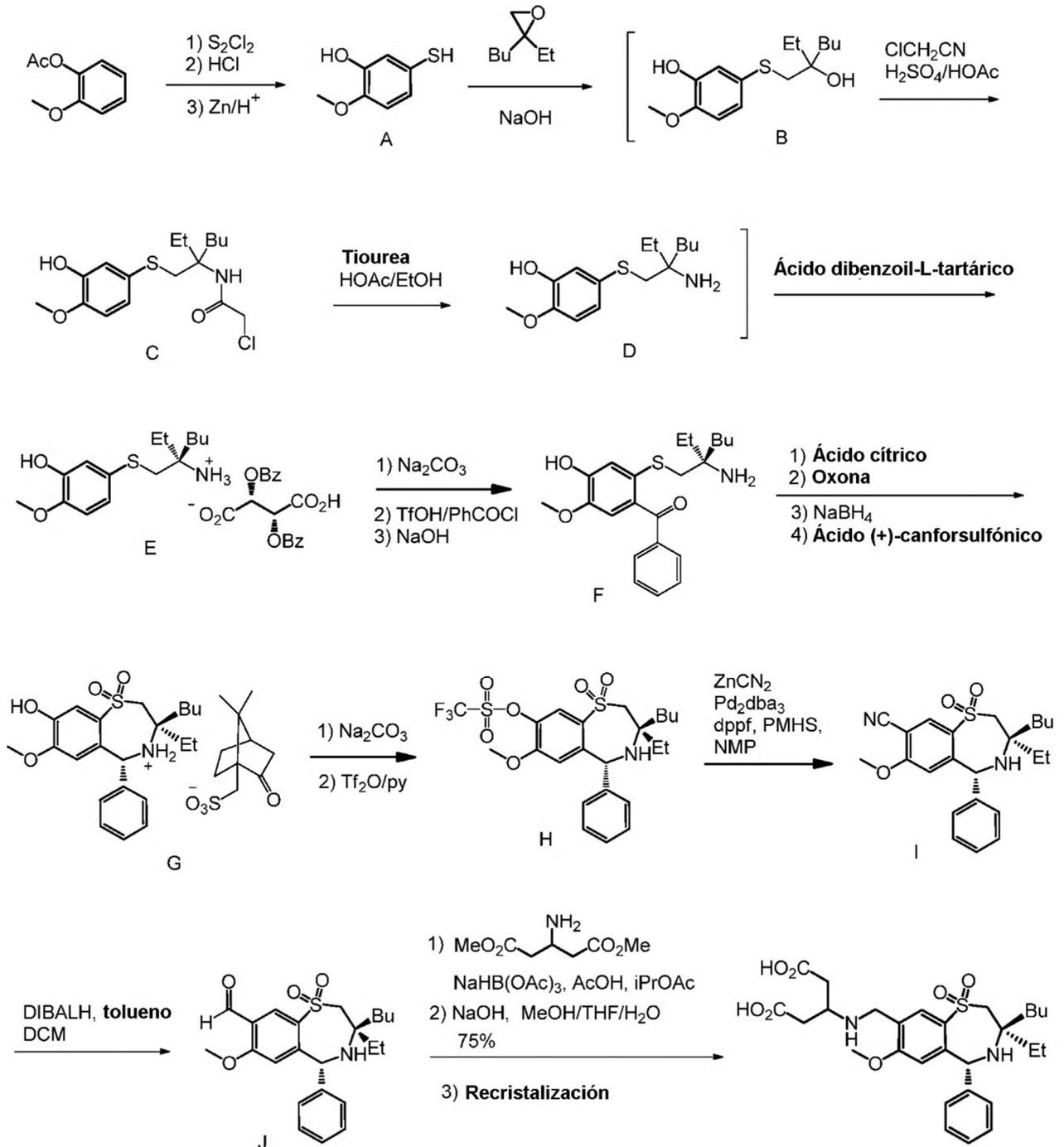
La patente publicada WO 2011/137,135 describe métodos generales para preparar el compuesto. Además, se describe una síntesis detallada del compuesto en el Ejemplo 26. En J Med. Chem, Vol 56, pp5094-5114 (2013) se describe también un método para la síntesis del compuesto.

La presente invención describe una síntesis mejorada del compuesto.

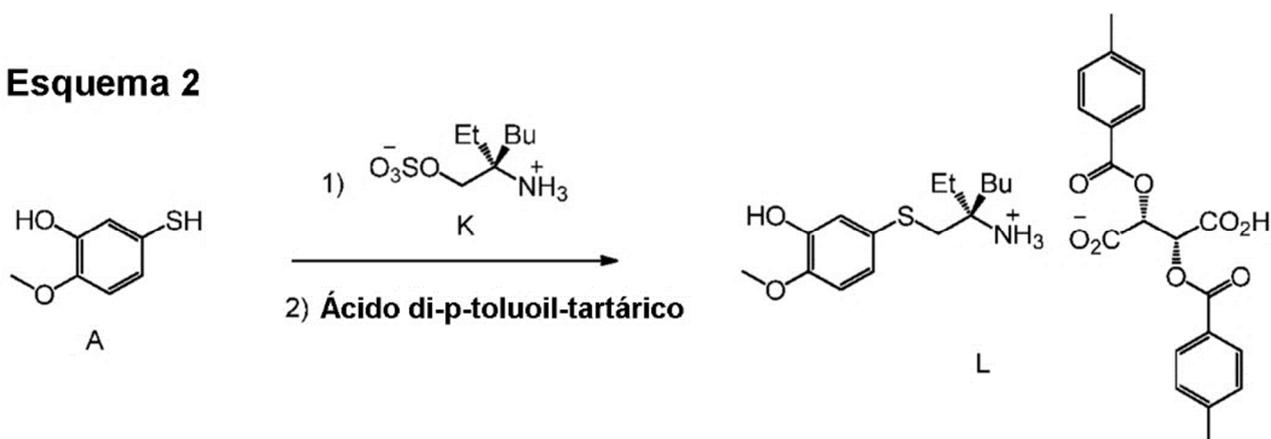
- 10 El esquema de síntesis de la presente invención se representa en el Esquema 1. El tratamiento de acetato de 2-metoxifenilo con monocloruro de azufre seguido por la hidrólisis del éster y la reducción con zinc dio como resultado el tiofenol (A). La apertura del anillo epóxido del (±)-2-butil-etiloxirano con tiofenol (A) y el tratamiento subsecuente del alcohol terciario (B) con cloroacetnitrilo en condiciones ácidas dio como resultado cloroacetamida (C), que se convirtió
- 15 después en el intermedio (E) por escisión de la cloroacetamida con tiourea seguida de la resolución clásica con ácido dibenzoil-L-tartárico. La benzoilación del intermedio (E) con ácido triflico y cloruro de benceno da como resultado el intermedio (H). La ciclación del intermedio (H) seguida de la oxidación del grupo sulfuro en una sulfona, la reducción de la imina subsecuente y la resolución clásica con ácido (+)-canforsulfónico dio como resultado el intermedio (G), que se convirtió a continuación en el intermedio (H). El intermedio (H) se convirtió en el compuesto buscado mediante los métodos descritos en la patente publicada WO 2011/137,135.

20

**Esquema 1**

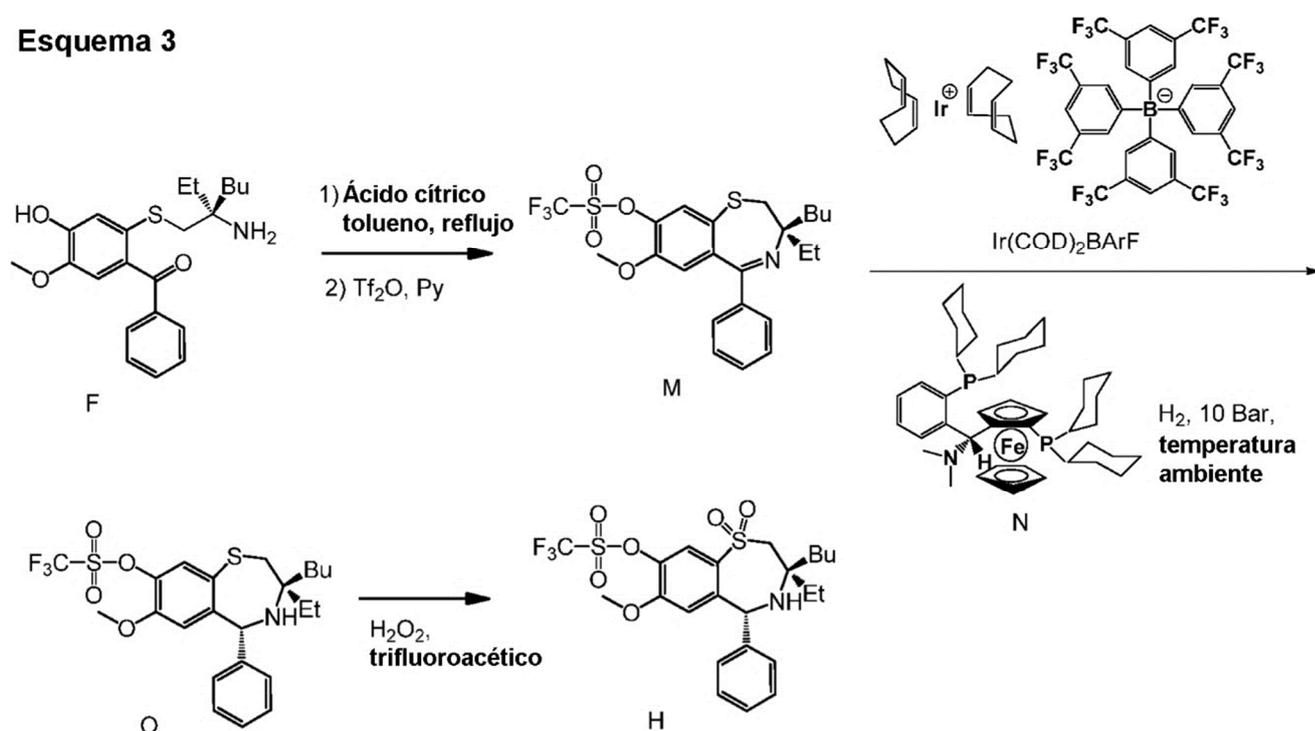


La presente invención describe también un método alternativo para construir el centro quiral cuaternario tal como se representa en el Esquema 2. La reacción del intermedio (A) con sulfato de (R)-2-amonio-2-etilhexilo (K) seguido por la formación de la sal de di-p-toluoil-L-tartrato proporcionó el intermedio (L).

**Esquema 2**

La presente invención describe también una síntesis alternativa del intermedio (H) tal como se ilustra en el Esquema 3. La ciclación catalizada por ácido del intermedio (F) seguida de tratamiento con ácido trifluoroacético como resultado la imina (M), que se sometió a una reducción asimétrica en presencia del catalizador  $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BARF}$  y el ligando (N) para dar lugar al intermedio (O). La oxidación del grupo sulfuro presente en el intermedio (O) da como resultado la sulfona del intermedio (H).

5

**Esquema 3**

La presente invención difiere de la síntesis descrita en WO 2011/137,135 and J. Med. Chem Vol56, pp5094-5114 (2013) en que el intermedio (H) en la presente invención se prepara a través de una síntesis nueva, más corta y más eficiente en términos de costes mientras que la síntesis del compuesto buscado a partir del intermedio (H) permanece invariable.

10

**Ventajas de la presente invención**

- 1) En la síntesis mejorada se reduce el número de etapas de síntesis.
- 2) La síntesis mejorada es significativamente más eficiente en términos de costes.
- 3) La síntesis mejorada no requiere ninguna purificación mediante cromatografía.

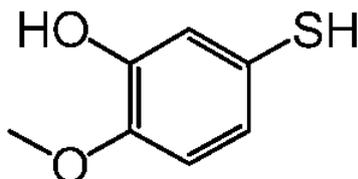
15

**Abreviaturas**

Bz                      Benzoilo

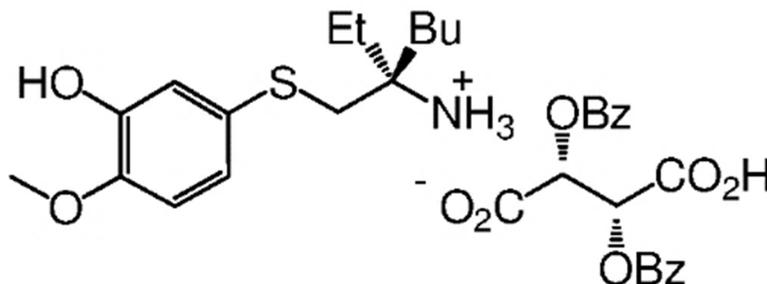
	TfOH	Ácido trifluorometansulfónico
	PhCoCl	Cloruro de benzoilo
	Tf <sub>2</sub> O	Trifluoroacético anhidro
	Py	Piridina
5	DME	Dimetoetano
	MTBE	Metil t-butil éter
	EtOAc	Acetato de etilo
	HOAc	Ácido acético
	EtOH	Etanol
10	MeCN	Acetonitrilo
	DCM	Diclorometano

Intermedio A: 3-hidroxi-4-metoxitiofenol



- 15 Se cargó un recipiente de reacción con acetato de 2-metoxifenilo (60 g, 0,36 mol), cloruro de zinc (49,2 g, 0,36 mol) y DME (600 mL). Se agitó la mezcla y se añadió S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (53,6 g, 0,40 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó HCl concentrado (135,4 mL, 1,63 mol) en agua (60 mL) y se añadió lentamente a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura por debajo de 60°C. Se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió polvo de zinc (56,7 g, 0,87 mol) en porciones,
- 20 manteniendo la temperatura por debajo de 60°C. Se agitó la mezcla a 20-60°C durante 1 hora y después se concentró hasta los 300 mL aproximadamente en condiciones de vacío. Se añadieron MTBE (1,2 L) y agua (180 mL) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua dos veces (2x 240 mL). Se separaron las fases y se concentró la fase orgánica en condiciones de vacío para dar como resultado un aceite. Se destiló este aceite a una temperatura comprendida entre 110 y 115°C y 2 mbar para dar lugar al compuesto referido en el título (42 g, 75%) en forma de aceite incoloro que solidificó por sí solo para dar lugar al compuesto referido en el título en forma de sólido blanco. P.f. 41-42°C. RMN con <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) #δ ppm 3,39 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,65 (br. S, 1H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,84 (ddd, J=8,3, 2,2, 0,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J=2,2 Hz).
- 25

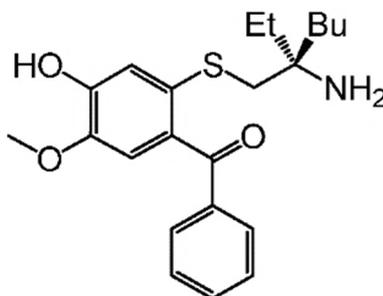
Intermedio E: (R)-5-((2-amino-2-etilhexil)tio)-2-metoxifenol, sal de dibenzoil-L-tartrato



- 30 Se cargó un recipiente de reacción con 3-hidroxi-4-metoxitiofenol (5,0 g, 25,2 mmol), (±)-2-butil-2-etiloxirano (3,56 g, 27,7 mmol) y EtOH (30 mL). Se trató la mezcla con una solución de NaOH (2,22 g, 55,5 mmol) en agua (20 mL), se calentó hasta los 40°C y se agitó a 40°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se trató con tolueno (25 mL) y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases y se descartó la fase orgánica. Se neutralizó la fase acuosa con HCl 2N (27,8 mL, 55,6 mmol) y se extrajo con tolueno (100 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (25 mL), se concentró en condiciones de vacío hasta obtener un aceite. Se trató el aceite con ClCH<sub>2</sub>CN (35,9 mL) y HOAc (4,3 mL) y se enfrió hasta los 0°C. Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6,7 mL, 126 mmol, diluido previamente con 2,3 mL de agua) a un ritmo tal que mantuvo la temperatura por debajo de 10°C. Después de agitar a 0°C durante media hora,
- 35

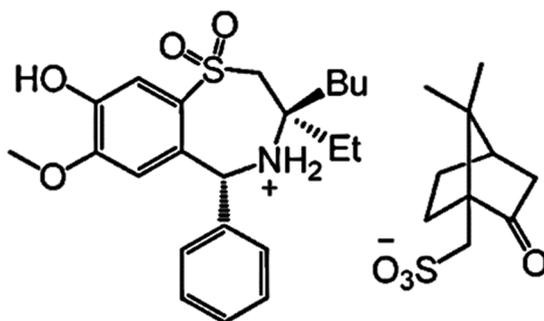
se trató la mezcla de reacción con una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 20% para ajustar el pH en un intervalo comprendido entre 7 y 8 y después se extrajo con MTBE (70 mL). Se lavó el extracto con agua (35 mL) y se concentró en condiciones de vacío para dar lugar a un aceite. Se disolvió el aceite en EtOH (50 mL) y se trató con HOAc (10 mL) y tiourea (2,30 g, 30,2 mmol). Se calentó la mezcla en condiciones de reflujo toda la noche y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos y se lavaron con EtOH (10 mL). Se combinaron los resultados del filtrado y del lavado y concentraron en condiciones de vacío, se trataron con MTBE (140 mL) y se lavaron de forma sucesiva con una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% y con agua. Se concentró la mezcla en condiciones de vacío para dar lugar a un aceite. Se disolvió el aceite en MeCN (72 mL), se calentó a 50°C y después se añadió despacio ácido dibenzoil-L-tartárico (9,0 g, 25,2 mmol) en MeCN (22 mL). Se añadieron cristales de siembra a 50°C aproximadamente. Se agitó la suspensión resultante a una temperatura comprendida entre 45 y 50°C durante 5 horas, después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se filtraron los sólidos y se lavaron con MeCN (2x 22 mL). Se trató la torta seca con MeCN (150 mL) y se calentó a 50°C. Se agitó la suspensión a 50°C durante 5 horas, se enfrió durante 1 hora hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se recuperaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con MeCN (2x 20 mL), se secaron en condiciones de vacío para dar lugar al compuesto al que se refiere el título (5,5 g, 34% de rendimiento total, 99,5% pureza, 93,9% de exceso enantiomérico) en forma de sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,78 (m, 6H), 1,13 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,58 (q,  $J=7,7$  Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,66 (s, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,63 (m, 2H), 7,94 (m, 4H). EI-LCMS  $m/z$  284 ( $M^+ + 1$  de base libre).

Intermedio F: (R)-2-((2-amino-2-etilhexil)tio)-4hidroxi-5-metoxifenil(fenil)metanona



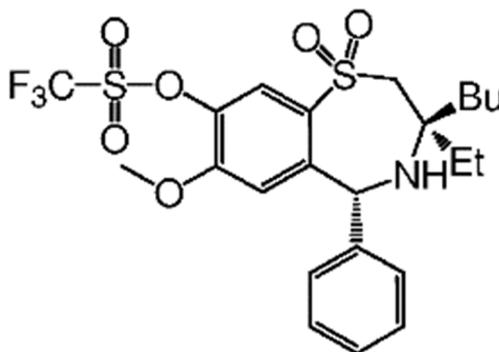
Se trató con agua (116 mL) y una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% (116 mL) una suspensión de (R)-5-((2-amino-2-etilhexil)tio)-2-metoxifenol y sal de dibenzoil-L-tartrato (29 g, 45,2 mmol) en DCM (435 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disolvieron todos los sólidos (30 minutos). Se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua (2x 60 mL), se concentró en condiciones de vacío para dar como resultado (R)-5-((2-amino-2-etilhexil)tio)-2-metoxifenol como base libre en forma de un sólido blancuzco (13,0 g, cuantitativo). Se cargó un recipiente de reacción con ácido TfOH (4,68 mL, 52,9 mmol) y DCM (30 mL) y se enfrió la mezcla hasta alcanzar los 0°C. Se disolvieron 5 g (17,6 mmol) de (R)-5-((2-amino-2-etilhexil)tio)-2-metoxifenol como base libre en DCM (10 mL) y se añadieron a un ritmo tal que se mantuviera la temperatura por debajo de 10°C. Se añadió cloruro de benzoilo (4,5 mL, 38,8 mmol) a un ritmo tal que se mantuviera la temperatura por debajo de 10°C. Después, se calentó la mezcla hasta obtener reflujo y se calentó con reflujo durante 48 horas. La mezcla se enfrió hasta los 30°C. Se añadió agua (20 mL) y se concentró la muestra para eliminar el DCM. Se añadió EtOH (10 mL). Se calentó la mezcla hasta los 40°C, se trató con una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 50% (10 mL) y se agitó a 55°C. Después de 1 hora, se enfrió la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente y se ajustó el pH en un intervalo entre 6 y 7 con HCl concentrado. Se concentró la mezcla en condiciones de vacío para eliminar el EtOH. Se añadió EtOAc (100 mL). Se agitó la mezcla durante 5 minutos y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica de forma sucesiva con una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% (25 mL) y con agua (25 mL) y después se concentró en condiciones de vacío. Se trató el aceite resultante con DCM (15 mL). Se diluyó de forma adicional la suspensión espesa resultante en DCM (15 mL), seguido de la adición de hexanos (60 mL). Se agitó la suspensión durante 5 minutos, se filtró y se lavó con una mezcla de DCM/hexanos (1:2, 2 x 10 mL) y se secó en condiciones de vacío para dar lugar al compuesto al que se refiere el título (7,76 g, 80%) en forma de sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,70 (t, 7,1 Hz, 2H), 0,81 (t, 7,1 Hz, 3H), 1,04-1,27 (m, 8H), 2,74 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,52 (dd,  $J=7,8, 7,2$  Hz, 2H), 7,63 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J=7,8$  Hz, 2H). EI-LCMS  $m/z$  388 ( $M^+ + 1$  de base libre).

Intermedio G: (3R,5R)-3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina 1,1-dioxido, sal de (+)-canforsulfonato



Se cargó un recipiente de reacción con (R)-(2-((2-amino-2-etilhexil)tio)-4-hidroxi-5-metoxifenilo)(fenil)metanona (1,4 g, 3,61 mmol), tolueno (8,4 mL) y ácido cítrico (0,035 g, 0,181 mmol, 5 mol%). Se calentó la mezcla hasta obtener reflujo durante toda la noche en una trampa tipo Dean-Stark para eliminar el agua. Se concentró la mezcla en condiciones de baja presión para eliminar los disolventes. Se añadieron metanol (14,0 mL) y oxona (2,22 g, 3,61 mmol, 1,0 equivalentes). Se agitó la mezcla con un reflujo suave durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos. Se lavó la torta filtrada con una cantidad pequeña de metanol. Se enfrió el resultado de la filtración hasta los 5°C y se trató con borhidruro de sodio (0,410 g, 10,84 mmol, 3,0 equivalentes) administrado en pequeñas fracciones. Se agitó la mezcla a 5°C durante 2 horas y después se concentró para eliminar la mayoría de los disolventes. Se bloqueó la mezcla con agua (28,0 mL) y se extrajo con EtOAc (28,0 mL). Se lavó la fase orgánica con solución salina y después se concentró para eliminar los disolventes. Se disolvió el residuo resultante en MeCN (14,0 mL) y se volvió a concentrar para eliminar los disolventes. Se disolvió el residuo resultante en MeCN (7,00 mL) y MTBE (7,00 mL) a 40°C y se trató con ácido (+)-canforsulfónico (0,839 g, 3,61 mmol, 1,0 equivalentes) a 40°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se filtró para recoger los sólidos. Se lavó la torta resultante de la filtración con una mezcla de MTBE/MeCN (2:1, 3 mL) y se secó a 50°C para dar lugar al compuesto al que se refiere el título (0,75 g, 32% de rendimiento total, 98,6% de pureza, 97% de exceso diastereomérico, 99,7% de exceso enantiomérico) en forma de sólidos blancos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,63 (s, 3H), 0,88 (t, J=6,9 Hz, 3H), 0,97 (m, 6H), 1,29-1,39 (m, 5H), 1,80-1,97 (m, 6H), 2,08-2,10 (m, 1H), 2,27 (d, J=17,3 Hz, 1H), 2,38-2,44 (m, 3H), 2,54 (b, 1H), 2,91 (b, 1H), 3,48 (d, J=15,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (d, J=17,2 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (b, 2H), 11,46 (b, 1H). EI-LCMS *m/z* 404 (M<sup>+</sup>+1 de base libre).

Intermedio H: trifluorometansulfonato de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepin-8-ilo

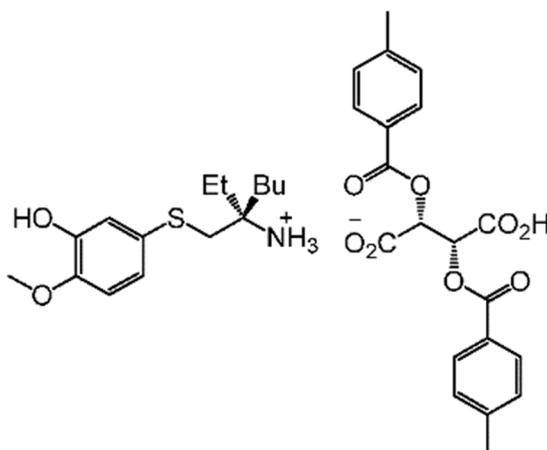


Método 1: Se agitó una mezcla de (3R, 5R)-3-butil-3-etil-8-hidroxi-7-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina 1,1-dioxido, sal de (+)-canforsulfonato (0,5 g, 0,786 mmol), EtOAc (5,0 mL) y una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (5 mL) durante 15 minutos. Se separaron las fases y se descartó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica dos veces con solución salina diluida, se concentró para eliminar los disolventes. Se añadió EtOAc (5,0 mL) y se concentró la mezcla para dar lugar a una base libre en forma de sólido amarillo pálido. Se añadieron 1,4-dioxano (5,0 mL) y piridina (0,13 mL, 1,57 mmol). Se enfrió la mezcla hasta una temperatura comprendida entre 5 y 10°C y se añadió triflico anhidro (0,199 mL, 1,180 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta su finalización, determinada mediante HPLC (1 hora). Se añadieron tolueno (5 mL) y agua (5 mL). Se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua, se concentró para eliminar los disolventes. Se añadió tolueno (1,0 mL) para disolver el residuo seguido de isooctano (4,0 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. Se filtraron los sólidos, se lavaron con isooctano (4,0 mL) para dar como resultado el compuesto al que se refiere el título (0,34 g, 81%) en forma de sólidos amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,86 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,12-1,15 (m, 1H), 1,22-1,36 (m, 3H),

1,48-1,60 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 2H), 2,22 (dt, J=4,1 Hz, 12 Hz, 1H), 3,10 (d, J=14,8 Hz, 1H), 3,49 (d, J=14,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 6,11 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 5), 7,98 (s, 1H).

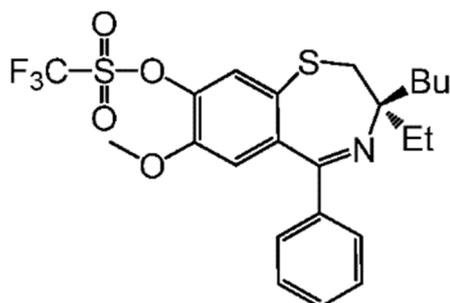
Método 2: Se purgó tres veces con nitrógeno y después tres veces con hidrógeno una mezcla de trifluorometansulfonato de (R)-3-butil-3-etil-7-metoxi-5-fenil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-8-ilo (0,5 g, 0,997 mmol), ligando (N) (0,078 g, 0,110 mmol) e Ir(COD)<sub>2</sub>BARf (0,127 g, 0,100 mmol) en DCM (10 mL). Se agitó la mezcla en un agitador tipo Parr bajo 10 Bar de presión de hidrógeno molecular durante 24 horas. Se repitió el experimento descrito anteriormente con 1,0 g (1,994 mmol) de trifluorometansulfonato de (R)-3-butil-3-etil-7-metoxi-5-fenil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-8-ilo. Se combinaron los dos lotes de la mezcla de reacción, se concentraron para eliminar los disolventes y se purificaron mediante una cromatografía de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 9:1) para dar lugar al sulfuro (O) en forma de un aceite amarillo claro (0,6 g, 40% de rendimiento, 99,7% de pureza). Se disolvió el aceite (0,6 g, 1,191 mmol) en TFA (1,836 mL, 23,83 mmol) y se agitó a 40°C. Se añadió despacio H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,286 mL, 2,62 mmol) durante 30 minutos. Se agitó la mezcla a 40°C durante 2 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se añadieron agua (10 mL) y tolueno (6,0 mL). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica de forma sucesiva con solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y agua y se concentró hasta secarla completamente. Se añadió tolueno (6,0 mL) y se concentró la mezcla hasta secarla completamente. Se disolvió el residuo en tolueno (2,4 mL) e isoocetano (7,2 mL). Se calentó la mezcla hasta obtener reflujo y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró el sólido y se lavó con isoocetano para dar lugar al compuesto al que se refiere el título (0,48 g, 75%).

Intermedio L: sal de (R)-5-((2-amino-2-etilhexil)tio)-2-metoxifenol, di-p-toluoil-L-tartrato



Se añadió NaOH (5,91 g, 148 mmol) a una mezcla de hidrógeno sulfato de (R)-2-amino-2-etilhexil (11,1 g, 49,3 mmol) en agua (23,1 mL). Se agitó con reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente y se extrajo con MTBE (30,8 mL). Se lavó el extracto con solución salina (22 mL), se concentró en condiciones de vacío y se trató con metanol (30,8 mL). Se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno y se trató con 3-hidroxi-4-metoxitiofenol (7,70 g, 49,3 mmol). Se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla en condiciones de vacío, se trató con MeCN (154 mL) y después se calentó hasta los 45°C. Se añadió ácido (2R,3R)-2,3-bis((4-metilbenzoil)oxi)succínico (19,03 g, 49,3 mmol) a la mezcla agitada. Se agitó la suspensión resultante a 45°C. Después de 2 horas, se enfrió la suspensión hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se filtraron los sólidos, se lavaron dos veces con MeCN (30 mL) y se secaron para dar lugar al compuesto al que se refiere el título (28,0 g, 85%) en forma de sólidos blancos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0,70-0,75 (m, 6H), 1,17 (b, 4H), 1,46-1,55 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 6,84 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,24 (d, J = 11,6 Hz, 4H), 7,76 (d, J = 11,6 Hz, 4H).

Intermedio M: trifluorometansulfonato de (R)-3-butil-3-etil-7-metoxi-5-fenil-2,3 dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-8-ilo



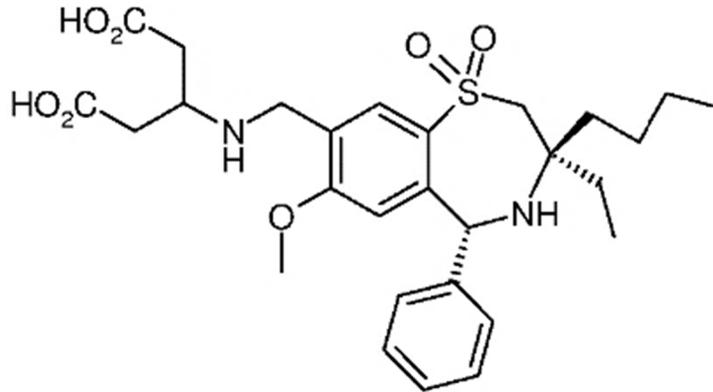
5 Se cargó una botella con (R)-2-((2-amino-etilhexil)tio)-4-hidroxi-5-metoxifenil(fenil)metanona (3,5 g, 9,03 mmol), ácido cítrico (0,434 g, 2,258 mmol), 1,4-dioxano (17,50 mL) y tolueno (17,50 mL). Se calentó la mezcla hasta obtener reflujo en una trampa tipo Dean-Stark para destilar el agua de forma azeotrópica. Se mantuvo la mezcla en reflujo durante 20 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (35,0 mL) y agua (35,0 mL) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se concentró para eliminar los disolventes para dar lugar a una imina bruta en forma de aceite marrón. Se disolvió el aceite en EtOAc (35,0 mL) y se enfrió hasta alcanzar una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Se añadió trietilamina (1,888 mL, 13,55 mmol) a la mezcla, seguida por la adición lenta de Tf<sub>2</sub>O (1,831 mL, 10,84 mmol) a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y se separaron las fases.

10 La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en condiciones de vacío. Se purificó el triflato bruto mediante una cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc =90:10) para dar lugar al compuesto al que se refiere el título (3,4 g, 75%) en forma de aceite ámbar. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,86 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J=7,9 Hz, 3H), 1,19-1,34 (m, 4H), 1,47-1,71 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,75 (2, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,6 Hz, 2H).

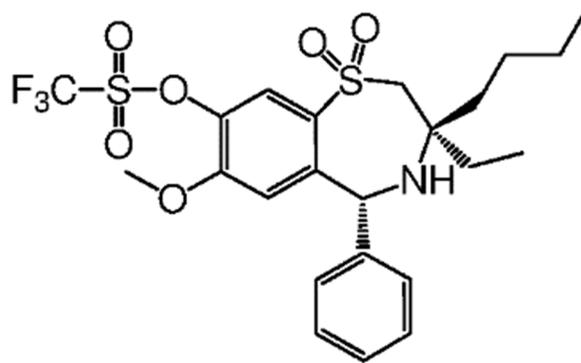
15

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación del compuesto



que comprende la etapa de preparar el compuesto

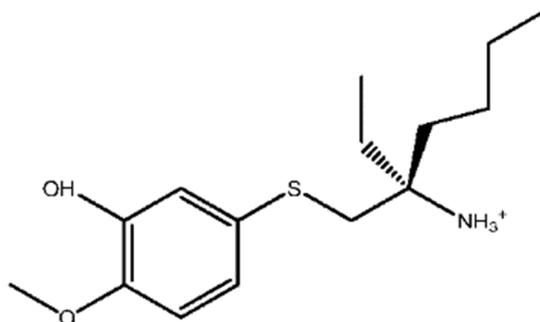


5

a partir del 3-hidroxi-4-metoxitiofenol.

2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho 3-hidroxi-4-metoxitiofenol se prepara a partir de acetato de 2-metoxifenilo.

3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho 3-hidroxi-4-metoxitiofenol se convierte en



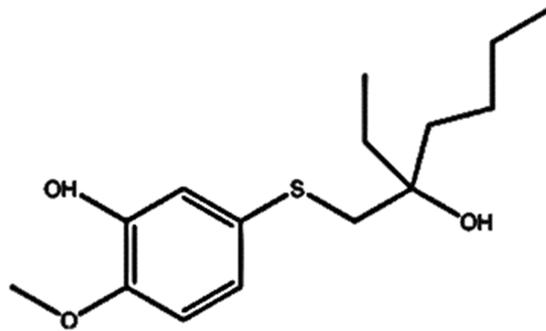
10

4. El método de la reivindicación 3, en donde la estructura representada se prepara como sal de dibenzoil-L-tartrato correspondiente.

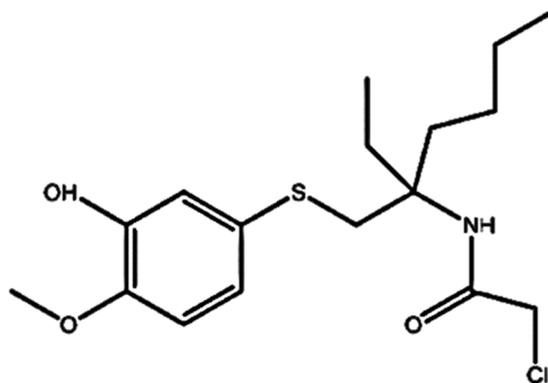
5. El método de la reivindicación 3, en donde la estructura representada se prepara como sal de di-p-toluoil-L-tartrato correspondiente.

15

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho 3-hidroxi-4-metoxitiofenol se convierte en



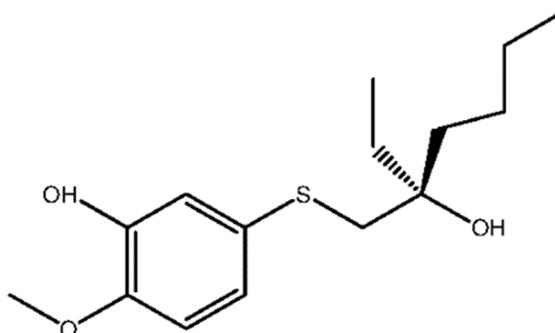
que se convierte a continuación en



5 mediante una reacción de Ritter.

7. El método de la reivindicación 6, en donde en dicha reacción de Ritter se usa  $\text{ClCH}_2\text{CN}$ .

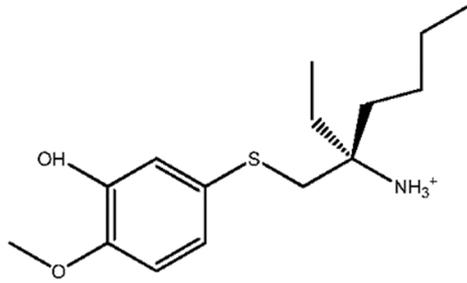
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho 3-hidroxi-4-metoxitiofenol se convierte en



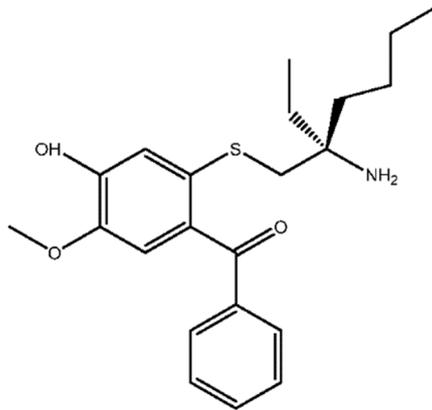
9. El método de la reivindicación 8, en donde en dicha conversión incluye la reacción del dicho 3-hidroxi-4-metoxitiofenol con sulfato de (R)-2-amonio-2-etilhexilo.

10

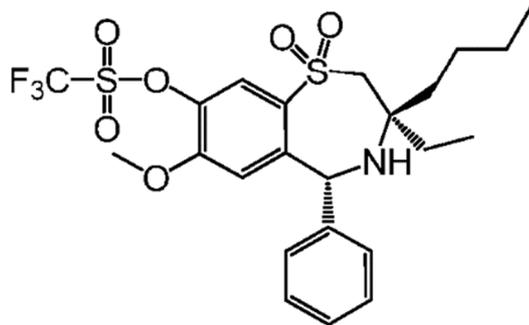
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho 3-hidroxi-4-metoxifenol se convierte en



que se convierte a continuación en



5 que se convierte a continuación en



que se convierte a continuación en

