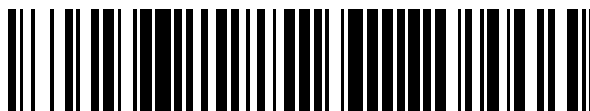


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 577**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 281/10 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.02.2016 PCT/EP2016/054228**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016 WO16139181**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2016 E 16707103 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 3265463**

54 Título: **Derivados bicíclicos de tetrahidrotiazepina útiles para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y/o infecciosas**

30 Prioridad:

02.03.2015 EP 15157175

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

23.07.2019

73 Titular/es:

**APEIRON BIOLOGICS AG (50.0%)
Campus-Vienna-Biocenter 5
1030 Wien, AT y
EVOTEC AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ERMANN, MONIKA;
LAMETSCHWANDTNER, GUENTHER;
AMOUZEGH, PATRICIA LÉONIE;
CRAFT, RUSSELL STUART;
HANKE, THOMAS;
JAMES, TIMOTHY ROBIN;
JONES, SEVERINE DANIELLE;
LOIBNER, HANS;
LOKE, PUI LENG;
STERNBERGER, INA;
STUETZ, ANTON;
WEHR, ROLAND y
WHITTAKER, MARK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 720 577 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

Derivados bicíclicos de tetrahidrotiazepina útiles para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y/o infecciosas

La presente invención se refiere a derivados bicíclicos de tetrahidrotiazepina. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, así como a su uso como medicamentos, especialmente en procedimientos para el tratamiento o la prevención de enfermedades neoplásicas y/o infecciosas y en procedimientos *in vitro*.

En la actualidad, la neoplasia maligna (cáncer) y las enfermedades infecciosas son dos de las principales causas de muerte en todo el mundo. En un número creciente de casos, se sabe que a menudo hay interdependencia entre enfermedades neoplásicas e infecciosas, tal como, por ejemplo, entre las neoplasias del cuello uterino y las infecciones por virus del herpes simple. Aunque se han descubierto muchos compuestos para tratar y prevenir estas enfermedades, es bien sabido que dichos compuestos presentan importantes inconvenientes, tal como la provocación de efectos secundarios graves. Por lo tanto, todavía hay una necesidad no satisfecha de nuevos compuestos para tratar y prevenir enfermedades neoplásicas y/o infecciosas.

Para superar estos inconvenientes, los enfoques terapéuticos y profilácticos basados en la modulación de la respuesta inmunitaria del paciente cobran cada vez más importancia en la medicina actual. La actividad inmunológica del paciente está a menudo apoyada por un tratamiento medicinal. En la práctica, en este contexto, los tratamientos inmunológicos contra enfermedades neoplásicas e infecciosas son de particular interés. En este sentido, es bien sabido que en un cuerpo varios tipos de células inmunitarias tales como, por ejemplo, células asesinas naturales (NK), linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas, monocitos y macrófagos participan en la inactivación y eliminación de patógenos. Con respecto a la neoplasia, por ejemplo, se sabe que cada neoplasia (tumor) madurada tiene antígenos específicos y/o neoantígenos (por ejemplo, Sensi y Anichini, 2006, Clin Cancer Res. 12:5023-5032). En general, esto puede desencadenar el sistema inmunitario adaptativo (por ejemplo, linfocitos T y/o linfocitos B), así como el sistema inmunitario innato (por ejemplo, células asesinas naturales (NK)). El sistema inmunitario en un cuerpo sano es principalmente eficaz suficiente para prevenir o curar en dicho cuerpo enfermedades infecciosas y neoplásicas.

En algunos casos, sin embargo, el sistema inmunológico no logra eliminar dicha enfermedad neoplásica o infecciosa y dicha enfermedad se vuelve crónica. En estos casos, en particular cuando el paciente sufre una enfermedad neoplásica maligna (cáncer), el sistema inmunológico a menudo está regulado por disminución. Mientras que en un cuerpo sano (es decir, en un entorno inmune no suprimido), se observa una expresión adecuada del complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC I) que presenta antígenos a las células inmunitarias, por ejemplo, linfocitos T CD8, la expresión del MHC I está regulada por disminución en las células tumorales. Esto puede ser contrarrestado por las células NK, que específicamente reconocen y destruyen células con expresión de superficie de MHC-I disminuida. Sin embargo, durante la maduración de las neoplasias (en particular la progresión del tumor), debido a una multitud de mecanismos inmunosupresores que conducen a la tolerancia inmune, las neoplasias maduras pueden escapar cada vez más del sistema inmunológico, es decir, el antígeno neoplásico no se reconoce como no propio y el sistema inmunológico no se activa. Este mecanismo es un principio general de la maduración de las neoplasias y no está restringido a neoplasias específicas ni depende de antígenos neoplásicos específicos. Notablemente, se ha observado que en la mayoría de los pacientes con cáncer, existen linfocitos T y células NK asociados a tumores, pero no producen cantidades suficientes de varias citocinas (tales como por ejemplo, IL-2 e IFN- γ) ni ejercen actividad citotóxica hacia el tumor, ya que la supresión por varios mecanismos dificulta las respuestas inmunitarias antitumorales eficaces (De Paola y col., 2003, British Journal of Cancer 88:320-326; Ahmadzadeh y col., 2009, Blood 114:1537-1544, en particular, las páginas 1541-1542, sección "PD-1+ TILs display an impaired effector function"). Evidentemente, esta es también una de las razones por las cuales la vacunación contra tumores falla con frecuencia.

Asimismo, se sabe que numerosas infecciones regulan por disminución el sistema inmunológico del paciente, en particular, infecciones virales tales como, por ejemplo, infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o infecciones por el virus del herpes simple (VHS). También en este contexto, la producción de citocinas por los linfocitos T y otras células inmunitarias antivirales está alterada.

Resumido brevemente, se sabe que varias citocinas facilitan la estimulación del sistema inmunológico y, evidentemente, desempeñan un papel importante en la activación de la respuesta inmunitaria. Dicha secreción de citocinas desempeña un papel importante para desencadenar respuestas inmunitarias hacia patógenos neoplásicos y/o infecciosos, particularmente hacia el cáncer y/o infecciones por virus.

En consecuencia, se ha considerado que complementa a los pacientes que sufren neoplasia o enfermedades infecciosas con administraciones de una o más citocinas para aumentar sistémicamente los niveles respectivos de citocinas y, por lo tanto, regular por aumento y activar el sistema inmunológico en el cuerpo del paciente. En este contexto, en particular, se han considerado las citocinas interleucina 2 (IL-2), interferón gamma (IFN- γ) e, inicialmente, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La IL-2 es un factor para la respuesta inmunitaria eficiente en el organismo humano, ya que media, por un lado, en la proliferación y el mantenimiento de los linfocitos T CD4 colaboradores y CD8 citotóxicos (linfocitos T CD4+ y CD8+) y, por otro lado, apoya y activa las células NK (Parmiani et al, 2000, Immunology Letters 74:41-44). Debido a su alta

bioactividad, en el contexto fisiológico del cuerpo, la producción de IL-2 está estrictamente controlada y está estrechamente vinculada a la activación del antígeno de los linfocitos T a través del receptor de linfocitos T. De este modo, el cuerpo previene los efectos autoinmunes de la producción sistémica excesiva de IL-2. Dado que la IL-2 representa un agente anti-patógenos altamente activo (por ejemplo, antitumoral), la administración sistémica de IL-2 se ha utilizado como medio terapéutico para tratar la neoplasia en un paciente (Rosenberg, 2005, *Annals of Surgical Oncology* 12(5):1-3). El IFN- γ ha sido reconocido como otro factor clave para la inmunidad antitumoral. Los ratones deficientes en la producción de IFN- γ sufren una mayor incidencia de tumores. El IFN- γ utiliza varios mecanismos para fomentar la inmunidad antitumoral. Aumenta la expresión de MHC I de las células tumorales, que es, como se ha indicado anteriormente, a menudo aberrantemente baja e induce la expresión de varios receptores que mejoran la capacidad de respuesta a la apoptosis mediada por células inmunitarias (Schroder y col., 2004, *Journal of Leukocyte Biology* 75:163-189, en particular la página 165, columna izquierda, último párrafo, y páginas 170ff, sección "Cellular Effects of IFN- γ ").

Sin embargo, la administración sistémica de citocinas conlleva una serie de inconvenientes importantes. En primer lugar, el aumento de los niveles de las citocinas a menudo causa graves efectos secundarios no deseados. A modo de ejemplo, la administración sistémica de IL-2 puede incluso causar efectos secundarios relacionados con fugas vasculares que ponen en peligro la vida, ya que la IL-2 está dirigida a todos los linfocitos T y células NK en el paciente, pero no selectivamente aquellos que están involucrados en reacciones locales antipatógenos (por ejemplo, antitumorales). Lo mismo se aplica a la administración de TNF- α , que también es conocido por ser peligroso para la vida por encima de un cierto intervalo de dosis. Asimismo, también la administración de IFN- γ presenta graves inconvenientes debido a su actividad sistémica. En segundo lugar, las citocinas, tales como la IL-2, el IFN- γ y el TNF- α , son comparativamente caras. Y en tercer lugar, tales citocinas tienen propiedades farmacocinéticas y farmacológicas desfavorables.

En consecuencia, se desean estrategias para aumentar los niveles de citocinas sin la necesidad de su administración sistémica. A modo de ejemplo, las intervenciones terapéuticas para mejorar la producción de IL-2 e IFN- γ en linfocitos T activados, por ejemplo, por un bloqueo de la señalización de CTLA4, se han considerado terapias contra el cáncer. Por ejemplo, el bloqueo de CTLA4 puede inducir una remisión completa en pacientes que sufren melanoma metastásico en etapa tardía, una neoplasia en progresión muy alta. Se ha demostrado que el beneficio clínico de tal tratamiento se correlaciona con respuestas de linfocitos T mejorados, particularmente con la producción de IFN- γ y TNF- α por los linfocitos T CD8 y CD4 (Yuan y col., 2008, *PNAS* 105(51):20410-20415, en particular, las páginas 20411-20412, sección "Evaluation of NY-ESO-1 Specific T Cell Response").

En vista de lo anterior, es evidente que las citocinas como la IL-2, el IFN- γ y el TNF- α son marcadores bien establecidos para la inmunorreactividad que se correlaciona con el resultado clínico en terapias inmunológicas. Además, también es evidente que un aumento local o sistémico del nivel de una o más de dichas citocinas también activa las células inmunitarias del sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo, tales como, a modo de ejemplo, linfocitos T y/o células NK, sometidos a tal aumento de los niveles de citocinas.

Asimismo, también se conocen diversos marcadores que se correlacionan con la actividad inmunológica utilizable en este contexto, tales como, por ejemplo, el nivel de expresión del ligando CD40 (CD40L, también conocido como CD154), así como las tasas de proliferación de células inmunitarias, tales como linfocitos T, células NK, linfocitos B y/o monocitos. Con más detalle, la expresión en superficie de CD40L es un marcador bien conocido para la actividad de los linfocitos T. El CD40L se une al receptor CD40 que se expresa principalmente en los linfocitos B y en las células presentadoras de antígenos profesionales como las células dendríticas (Ma y Clark, 2009, *Semin Immunol.* 21 (5):265-272, en particular la página 2, cuarto párrafo, y páginas 8-10). La unión del receptor CD40 da como resultado la transmisión intracelular de señales de activación en estas células. Para los linfocitos B, la unión eficiente del receptor CD40 es un factor central para la supervivencia, proliferación y cambio de clase de los linfocitos B, que son esenciales para el desarrollo y mantenimiento de la inmunidad humoral protectora (van Kooten y Banchereau, 2000, *Journal of Leukocyte Biology* 67:2-17, en particular el Resumen). Para las células dendríticas, la unión del receptor CD40 da como resultado una activación mejorada de las células dendríticas que, a su vez, regula las moléculas coestimuladoras de la superficie (por ejemplo, de la familia B7), lo que de como resultad una activación de linfocitos T más fuerte y más sostenida. Además, la unión de CD40 en células dendríticas también es importante para la secreción de citocinas involucradas centralmente en la inmunidad antitumoral como la interleucina 12 (IL-12) (Gladue y col., 2011, *Cancer Immunol Immunother.* 60:1009-1017, en particular el Resumen, y las páginas 1010 y 1016, columnas d la izquierda en cada una).

Es evidente que los compuestos que conducen a un aumento de dichos marcadores de actividad inmunológica, en particular de las citocinas mencionadas anteriormente (por ejemplo, IL-2, IFN- γ y/o TNF- α), son capaces de aumentar la actividad inmunológica y son, por lo tanto, utilizables como compuestos para el tratamiento eficaz de enfermedades neoplásicas y/o infecciosas.

En la actualidad, todavía hay una necesidad no satisfecha de que tales compuestos permitan aumentar la actividad inmunológica y, por lo tanto, permitan el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neoplásicas y/o infecciosas.

Una clase interesante de compuestos son los derivados de 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina. Tales compuestos son conocidos en la técnica.

El documento WO 2003/031376 A1 describe la síntesis en fase sólida de 1,5-benzodiazepina-2-ona y 1,5-benzotiazepina-4-onas.

E. Ayrál y col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19 (2009) 1386-1391, describen derivados de 1,5-benzotiazepina-4-ona dirigidos al factor VIIa/factor tisular.

- 5 T.F. Herpin y col., *Methods in enzymology* 369 (2003) 75-98 y *Tetrahedron Letters* 41 (2000), 3029 -3033, desvelan derivados de 1,5-benzotiazepin-4-ona como ejemplos de un enfoque de clasificación dirigida para la síntesis de grandes bibliotecas combinatorias.

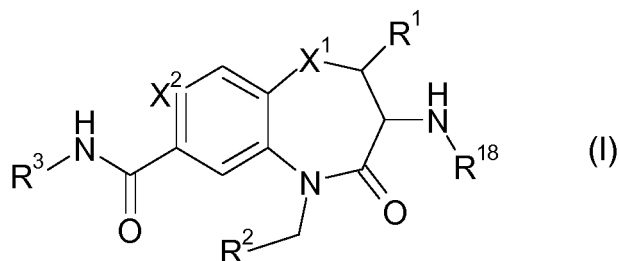
El documento WO 2014/125444 A1 desvela amidas heterocíclicas como inhibidores de quinasa. El documento WO 98/35941 A1 describe derivados de benzolactama y composiciones medicinales que contienen los mismos.

- 10 El documento EP 0 433 683 A2 describe el uso de benzotiazepinas como potenciadores de fármacos anticancerosos.

Sin embargo, el tipo de compuestos mencionado anteriormente no se describe para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neoplásicas y/o infecciosas.

Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar nuevos compuestos de tetrahidrotiazepina bicíclicos que se pueden usar como se ha descrito anteriormente.

- 15 El objeto se logra mediante compuestos de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X¹ es S; S(O); o S(O)₂;

X² es N; o C(R⁴);

R¹ es H; o metilo;

- 20 R² es fenilo; heterociclilo de 3 a 7 miembros; heterobicyclilo de 7 a 11 miembros, en la que R² está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵, que son los mismos o diferentes;

R⁵ es halógeno; CN; C(O)OR⁶; OR⁶; C(O)R⁶; C(O)N(R^{6a}R^{6b}); S(O)₂N(R^{6a}R^{6b}); S(O)N(R^{6a}R^{6b}); S(O)₂R⁶; S(O)R⁶; N(R⁶)S(O)₂N(R^{6a}R^{6b}); SR⁶; N(R^{6a}R^{6b}); OC(O)R⁶; N(R⁶)C(O)R^{6a}; N(R⁶)S(O)₂R^{6a}; N(R⁶)S(O)R^{6a}; N(R⁶)C(O)OR^{6a}; N(R⁶)C(O)N(R^{6a}R^{6b}); OC(O)N(R^{6a}R^{6b}); oxo (=O), en la que el anillo está al menos parcialmente saturado; T¹; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; o alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son los mismos o diferentes;

- 25 R⁶, R^{6a}, R^{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son los mismos o diferentes;

R⁶, R^{6a}, R^{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son los mismos o diferentes;

- 30 T¹ es fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterociclilo de 3 a 7 miembros, en la que T¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷, que son los mismos o diferentes;

R⁷ es halógeno; CN; C(O)OR⁸; OR⁸; C(O)R⁸; C(O)N(R^{8a}R^{8b}); S(O)₂N(R^{8a}R^{8b}); S(O)N(R^{8a}R^{8b}); S(O)₂R⁸; S(O)R⁸; N(R⁸)S(O)₂N(R^{8a}R^{8b}); SR⁸; N(R^{8a}R^{8b}); OC(O)R⁸; N(R⁸)C(O)R^{8a}; N(R⁸)S(O)₂R^{8a}; N(R⁸)S(O)R^{8a}; N(R⁸)C(O)OR^{8a}; N(R⁸)C(O)N(R^{8a}R^{8b}); OC(O)N(R^{8a}R^{8b}); oxo (=O), en la que el anillo está al menos parcialmente saturado; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; o alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son los mismos o diferentes;

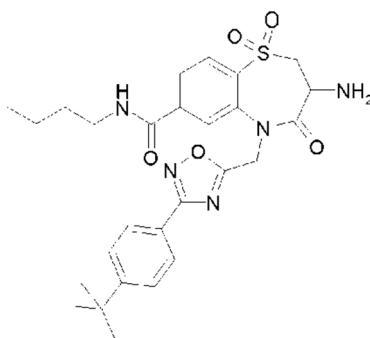
- 35 R⁸, R^{8a}, R^{8b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son los mismos o diferentes;

R⁸, R^{8a}, R^{8b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son los mismos o diferentes;

- 40 R³ es R^{3a}; OR^{3a}; NHR^{3a}; o NHC(O)R^{3a};

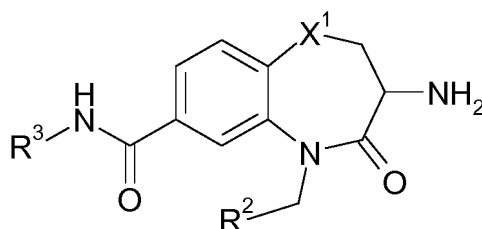
R^{3a} es T²; alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; o alquinilo C₂₋₁₂, en la que alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; y alquinilo C₂₋₁₂ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son los mismos o diferentes;

- 5 R^9 es halógeno; CN; C(O)OR¹⁰; OR¹⁰; C(O)R¹⁰; C(O)N(R^{10a}R^{10a}); S(O)₂N(R^{10a}R^{10a}); S(O)N(R^{10a}R^{10a}); S(O)₂R¹⁰; S(O)R¹⁰; N(R¹⁰)S(O)₂N(R^{10a}R^{10b}); SR¹⁰; N(R¹⁰R^{10a}); OC(O)R¹⁰; N(R¹⁰)C(O)R^{10a}; N(R¹⁰)S(O)₂R^{10a}; N(R¹⁰)S(O)R^{10a}; N(R¹⁰)C(O)N(R^{10a}R^{10b}); N(R¹⁰)C(O)OR^{10a}; OC(O)N(R¹⁰R^{10a}); T²; alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; o alquinilo C₂₋₁₂, en la que alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; y alquinilo C₂₋₁₂ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹¹, que son los mismos o diferentes;
- 10 R^{10} , R^{10a}, R^{10b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; T²; alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; y alquinilo C₂₋₁₂, en la que alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; y alquinilo C₂₋₁₂ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹¹, que son los mismos o diferentes;
- 15 T² es fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; heterociclilo de 3 a 7 miembros; heterobicyclilo de 7 a 11 miembros, en la que T² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹², que son los mismos o diferentes;
- 15 R¹² es halógeno; CN; C(O)OR¹³; OR¹³; C(O)R¹³; C(O)N(R^{13a}R^{13a}); S(O)₂N(R^{13a}R^{13a}); S(O)N(R^{13a}R^{13a}); S(O)₂R¹³; S(O)R¹³; N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b}); SR¹³; N(R¹³R^{13a}); OC(O)R¹³; N(R¹³)C(O)R^{13a}; N(R¹³)S(O)₂R^{13a}; N(R¹³)S(O)R^{13a}; N(R¹³)C(O)OR^{13a}; N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b}); OC(O)N(R¹³R^{13a}); oxo (=O), en la que el anillo está al menos parcialmente saturado; T³; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; o alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁴, que son los mismos o diferentes;
- 20 R^{13} , R^{13a}, R^{13b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁴, que son los mismos o diferentes;
- 20 R¹¹, R¹⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno; CN; C(O)OR¹⁵; OR¹⁵; C(O)R¹⁵; C(O)N(R^{15a}R^{15a}); S(O)₂N(R^{15a}R^{15a}); S(O)N(R^{15a}R^{15a}); S(O)₂R¹⁵; S(O)R¹⁵; N(R¹⁵)S(O)₂N(R^{15a}R^{15b}); SR¹⁵; N(R¹⁵R^{15a}); OC(O)R¹⁵; N(R¹⁵)C(O)R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)R^{15a}; N(R¹⁵)C(O)OR^{15a}; N(R¹⁵)C(O)N(R^{15a}R^{15b}); OC(O)N(R¹⁵R^{15a}); y T³;
- 25 R^{15} , R^{15a}, R^{15b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; T³; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son los mismos o diferentes;
- 30 T³ es fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterociclilo de 3 a 7 miembros, en la que T³ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶, que son los mismos o diferentes;
- 30 R¹⁶ es halógeno; CN; C(O)OR¹⁷; OR¹⁷; C(O)R¹⁷; C(O)N(R^{17a}R^{17a}); S(O)₂N(R^{17a}R^{17a}); S(O)N(R^{17a}R^{17a}); S(O)₂R¹⁷; S(O)R¹⁷; N(R¹⁷)S(O)₂N(R^{17a}R^{17b}); SR¹⁷; N(R¹⁷R^{17a}); OC(O)R¹⁷; N(R¹⁷)C(O)R^{17a}; N(R¹⁷)S(O)₂R^{17a}; N(R¹⁷)S(O)R^{17a}; N(R¹⁷)C(O)OR^{17a}; N(R¹⁷)C(O)N(R^{17a}R^{17b}); OC(O)N(R¹⁷R^{17a}); oxo (=O), en la que el anillo está al menos parcialmente saturado; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; o alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son los mismos o diferentes;
- 35 R^{17} , R^{17a}, R^{17b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son los mismos o diferentes;
- R⁴ es H; F; Cl; o N(CH₃)₂;
- 40 R¹⁸ es H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; o alquinilo C₂₋₆; en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁹, que son los mismos o diferentes;
- 40 R¹⁹ es halógeno; CN; C(O)OR²⁰; OR²⁰; C(O)R²⁰; C(O)N(R^{20a}R^{20a}); S(O)₂N(R^{20a}R^{20a}); S(O)N(R^{20a}R^{20a}); S(O)₂R²⁰; S(O)R²⁰; N(R²⁰)S(O)₂N(R^{20a}R^{20b}); SR²⁰; N(R²⁰R^{20a}); NO₂; OC(O)R²⁰; N(R²⁰)C(O)R^{20a}; N(R²⁰)SO₂R^{20a}; N(R²⁰)S(O)R^{20a}; N(R²⁰)C(O)N(R^{20a}R^{20b}); N(R²⁰)C(O)OR^{20a}; o OC(O)N(R²⁰R^{20a});
- 45 R^{20} , R^{20a}, R^{20b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son los mismos o diferentes.
- 45 Sorprendentemente, se encontró que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neoplásicas y/o infecciosas. De forma interesante, estos compuestos son adecuados para aumentar el nivel de citoquinas secretadas por células inmunes estimuladas y, por lo tanto, aumentan la actividad local de las células inmunes cerca de dichas células inmunes estimuladas. Con respecto a la fórmula (I) se encontró sorprendentemente que es ventajoso para la actividad si ambos nitrógeno, el nitrógeno amínico -NH(R¹⁸) así como la amina de la función amida -C(O)NH(R³), llevan un nitrógeno.
- 50 En el ejemplo 6 del documento WO 03/031376 A1 se describe un intermedio de la siguiente fórmula:

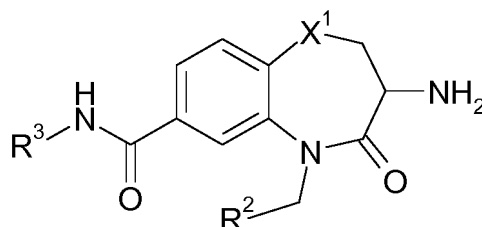


Por consiguiente, dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se excluye del ámbito de la presente invención como se define en la reivindicación 23 del compuesto adjunto.

- 5 En el ejemplo 8 del documento WO 03/031376 A1, se describen varias listas de diversos materiales de partida y se requieren múltiples selecciones de dichas listas para terminar con los compuestos de fórmula (I) de la presente invención. Por consiguiente, los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden excluirse del ámbito de la presente invención:



- 10 en la que X¹ tiene el significado como el que se indica en el presente documento;
 R² es fenilo; 3-clorofenilo; 4-fluorofenilo; 4-metoxifenilo; 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo; 2-clorotiofen-5-ilo; piridin-4-ilo; 1,3-benzodioxol-5-ilo; 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo; 3-(4-*terc* butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; bifen-4-ilo; o 3,4,5-trimetoxifenilo;
 R³ es n-butilo; 2-hidroxi-1-hidroxicarbonil-etilo; 2-hidroxicarboniletilo; fenilo; o bencilo; o



- 15 en la que X¹ y R² tienen los significados como los indicados en el presente documento;
 R³ es n-butilo; 2-hidroxi-1-hidroxicarbonil-etilo; 2-hidroxicarboniletilo; fenilo; o bencilo.

En una realización preferente de la presente invención, estos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están excluidos del ámbito de la presente invención.

- 20 Como estos compuestos o sus sales farmacéuticas no se relacionan con ningún uso farmacéutico, estos se excluyen preferentemente del ámbito de la presente invención en lo que respecta a los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables como tales. Sin embargo, en una realización menos preferida, estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables también se excluyen en lo que respecta a su uso como medicamento o en procedimientos de tratamiento o para la producción de células inmunes activadas o composiciones farmacéuticas de la presente invención.

- 25 Con respecto a la fórmula (I), en caso de que una variable o sustituyente pueda seleccionarse de un grupo de variantes diferentes y tal variable o sustituyente aparezca más de una vez, las variantes respectivas pueden ser iguales o diferentes.

En el sentido de la presente invención, los términos se usan como sigue a continuación:

- 30 La expresión "opcionalmente sustituido" significa sin sustituir o sustituido. En general -pero sin limitarse a-, "uno o más sustituyentes" significa uno, dos o tres, preferentemente uno o dos sustituyentes y más preferentemente un sustituyente. En general estos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

"Alquilo" significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. Cada hidrógeno de un carbono alquílico puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento.

5 "Alqueno" significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Cada hidrógeno de un carbono alquénico puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento.

"Alquino" significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Cada hidrógeno de un carbono alquílico puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento.

10 "Alquilo C₁₋₃" significa una cadena de alquilo que tiene de 1 - 3 átomos de carbono, por ejemplo si está presente en el final de la molécula: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o por ejemplo -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-, cuando dos restos de una molécula se unen mediante un grupo alquilo. Cada hidrógeno de un carbono de alquilo C₁₋₃ puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento.

15 "Alquilo C₁₋₄" significa una cadena de alquilo que tiene de 1 - 4 átomos de carbono, por ejemplo si está presente en el final de la molécula: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo o por ejemplo -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-, cuando dos restos de una molécula se unen mediante un grupo alquilo. Cada hidrógeno de un carbono de alquilo C₁₋₄ puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento.

20 "Alquilo C₁₋₆" significa una cadena de alquilo que tiene de 1 - 6 átomos de carbono, por ejemplo si está presente en el final de la molécula: alquilo C₁₋₄, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo; *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo o por ejemplo -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-, cuando dos restos de una molécula se unen mediante un grupo alquilo. Cada hidrógeno de un carbono de alquilo C₁₋₆ puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento. En consecuencia, se define la expresión "alquilo C₁₋₁₂".

25 "Alqueno C₂₋₆" significa una cadena de alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo si está presente en el final de la molécula: -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, o por ejemplo -CH=CH-, cuando dos restos de una molécula se unen mediante un grupo alqueno. Cada hidrógeno de un carbono de alqueno C₂₋₆ puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento. En consecuencia, se define la expresión "alqueno C₂₋₁₂".

30 "Alquino C₂₋₆" significa una cadena de alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo si está presente en el final de la molécula: -C≡CH, -CH₂-C≡CH, CH₂-CH₂-C≡CH, CH₂-C≡C-CH₃ o por ejemplo -C≡C- cuando dos restos de una molécula se unen por el grupo alquino. Cada hidrógeno de un carbono de alquino C₂₋₆ puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento. En consecuencia, se define la expresión "alquino C₂₋₁₂".

35 "Cicloalquilo C₃₋₇" o "anillo de cicloalquilo C₃₋₇" significa una cadena de alquilo cíclico que tiene de 3 - 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo. Preferentemente, cicloalquilo se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Cada hidrógeno de un carbono cicloalquílico puede reemplazarse por un sustituyente como se especifica adicionalmente en el presente documento.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Generalmente se prefiere que el halógeno sea flúor o cloro.

40 "Heterociclilo de 3 a 7 miembros" o "heterociclo de 3 a 7 miembros" significa un anillo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de anillo que pueden contener hasta el número máximo de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático que está totalmente, parcialmente o no saturado) en el que al menos un átomo del anillo hasta 4 átomos del anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluido -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno.

45 Ejemplos para heterociclos de 3 a 7 miembros son aziridina, azetidina, oxetano, tietano, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, imidazol, imidazolina, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazol, triazol, triazolidina, tetrazolidina,

50 diazepano, azequina u homopiperazina.

"Heterociclilo aromático de 5 a 6 miembros" o "heterociclo aromático de 5 a 6 miembros" significa un heterociclo obtenido a partir de ciclopentadienilo o benceno, en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluido -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-). Ejemplos para tales heterociclos son furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina.

55

"Heterociclilo aromático de 5 miembros" o "heterociclo aromático de 5 miembros" significa un heterociclo obtenido a

partir de ciclopentadienilo, en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluido -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-). Ejemplos para tales heterociclos son furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol.

5 "Heterobiciclo de 7 a 11 miembros" o "heterociclo de 7 a 11 miembros" significa un sistema heterocíclico de dos anillos con 7 a 11 átomos en el anillo, en el que al menos un átomo en el anillo se comparte por ambos anillos y que puede contener hasta el número máximo de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático, que está totalmente, parcialmente o no saturado) en el que al menos un átomo del anillo hasta 6 átomos del anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluido -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Ejemplos para heterobiciclo de 7 a 11 miembros, son indol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzoimidazol, benzoimidazol, quinolina, quinazolina, dihidroquinazolina, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, decahydroquinolina, isoquinolina, decahydroisoquinolina, tetrahydroisoquinolina, dihydroisoquinolina, benzazepina, purina o pteridina. El término heterobiciclo de 7 a 11 miembros también incluye estructuras espiro de dos anillos como 2-oxaespiro[3.3]heptano, 6-oxa-2-azaespiro[3,4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo o 2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-ilo o heterociclos puenteados como 8-azabicyclo[3.2.1]octano o 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo o 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano.

20 "Heterobicyclilo aromático de 9 a 11 miembros" o "heterobiciclo aromático de 9 a 11 miembros" significa un sistema heterocíclico de dos anillos, en el que al menos un anillo es aromático y en el que el sistema de anillo heterocíclico tiene de 9 a 11 átomos en el anillo, en el que dos átomos en el anillos se comparten por ambos anillos y que pueden contener hasta el número máximo de dobles enlaces (total o parcialmente aromáticos) en el que al menos un átomo del anillo hasta 6 átomos en el anillo se reemplazan por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Ejemplos para heterobiciclo aromático de 9 a 11 miembros son indol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzoimidazol, benzoimidazol, quinolina, quinazolina, dihidroquinazolina, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, dihydroisoquinolina, benzazepina, purina o pteridina.

30 Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los que uno o más de los residuos contenidos en los mismos tienen los significados dados a continuación, siendo todas las combinaciones de definiciones de sustituyentes preferidos un objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de la fórmula (I), la presente invención también incluye todas las formas tautoméricas y estereoisoméricas y mezclas de las mismas en todas las proporciones a menos que se indique específicamente, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 En realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes mencionados a continuación tienen independientemente los siguientes significados. Por lo tanto, uno o más de estos sustituyentes pueden tener los significados preferidos o más preferidos que se dan a continuación.

Preferentemente R¹⁸ es H.

Preferentemente X¹ es S(O)₂.

Preferentemente R¹ es H.

40 Preferentemente X² es C(R⁴).

Preferentemente R⁴ es H; F; o N(CH₃)₂. Más preferentemente R⁴ es H; o F.

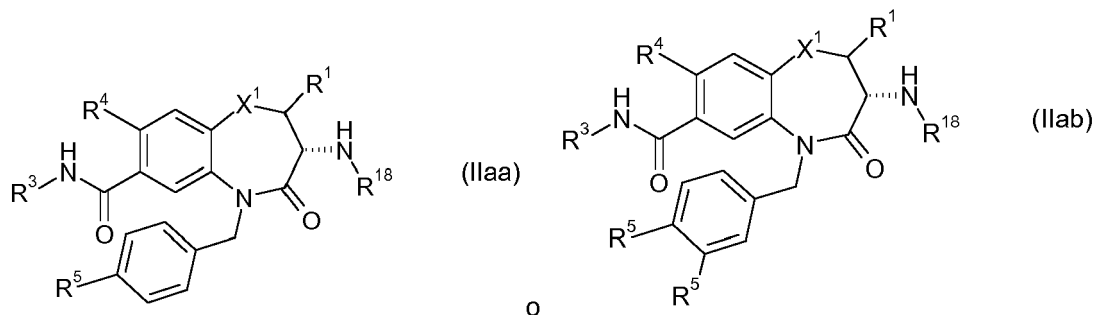
Preferentemente R² es fenilo, heteociclilo aromático de 5 a 6 miembros o heterobicyclilo aromático de 9 a 11 miembros; más preferentemente fenilo, piridilo, tiadiazolilo o quinolinilo; incluso más preferentemente fenilo, o piridilo; incluso más preferentemente fenilo, en el que R² está opcionalmente sustituido con uno o dos R⁵, que son los mismos o diferentes.

45 Preferentemente, R² está sustituido con uno o dos R⁵, que son los mismos o diferentes.

Preferentemente T¹ es ciclopropilo; o heterociclilo de 3 a 7 miembros (más preferentemente heterociclilo de 3 a 7 miembros), en el que T¹ está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

50 Preferentemente R⁵ es halógeno; CN; OR⁶; C(O)N(R⁶R^{6a}); T¹; o alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son los mismos o diferentes. Más preferentemente R⁵ es F; Cl; Br; CN; OCH₃; OCHF₂; OCF₃; C(O)NH₂; 1H-1,2,4-triazol-1-ilo; ciclopropilo; 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo; 1,2,3-tiadiazol-4-ilo; morfolin-4-ilo; *terc*-butilo; o CF₃. Incluso más preferentemente R⁵ es F; Cl; CN; OCF₃; C(O)NH₂; 1H-1,2,4-triazol-1-ilo; ciclopropilo; 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo; 1,2,3-tiadiazol-4-ilo; morfolin-4-ilo; *terc*-butilo; o CF₃.

Preferentemente R² en la fórmula (I) se selecciona para dar fórmula (IIa) o (IIb)



Preferentemente R^{3a} es T^2 ; alquilo C_{1-12} ; alqueno C_{2-12} sin sustituir; o alquino C_{2-12} sin sustituir, en el que el alquilo C_{1-12} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^9 , que son los mismos o diferentes. Más preferentemente R^{3a} es T^2 ; alquilo C_{1-12} ; o alqueno C_{2-12} , en el que el alquilo C_{1-12} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^9 , que son los mismos o diferentes. Incluso más preferentemente R^{3a} es T^2 ; CH_2T^2 ; $CH_2CH_2T^2$; $C(CH_3)T^2$; alquilo C_{1-12} sin sustituir; alqueno C_{2-12} sin sustituir; alquilo C_{1-12} que está sustituido con OR^{10} ; $N(R^{10})C(O)R^{10a}$; alquilo C_{1-12} ; o CF_3 .

Preferentemente T^2 es fenilo; cicloalquilo C_{3-7} ; o heterociclilo de 3 a 7 miembros, en la que T^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} , que son los mismos o diferentes.

Preferentemente T^2 está sin sustituir o sustituido con uno o dos R^{12} , que son los mismos o diferentes.

Preferentemente R^{12} es halógeno; OR^{13} ; T^3 sin sustituir; T^3 que está sustituido con alquilo C_{1-6} sin sustituir; o alquilo C_{1-6} sin sustituir.

Los compuestos de la fórmula (I) en los que algunos o todos los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos o más preferidos también son un objeto de la presente invención.

Compuestos específicos preferidos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en

(3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-*terc*-butilfenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-5-[(4-*terc*-butilfenil)metil]-4-oxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-bencil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-(oxan-4-il)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-4-oxo-5-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-[[4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

N-(3-[[3-((3R)-3-amino-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-il]formamido)propil]-2,2-dimetilpropanamida);

(3R)-3-amino-N-butil-5-[[4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-8-fluoro-N-(oxan-4-il)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-8-fluoro-4-oxo-N-(propan-2-il)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-bencil-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-metil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-etil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-((4-[(5-acetamidopentil)oxi]fenil)metil)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2-metoxietil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-cianofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-

- carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-(5-*terc*-butil-1,2-oxazol-3-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 5 (3R)-3-amino-4-oxo-N-(piridin-3-il)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 10 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(oxan-3-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 15 (3R)-3-amino-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-5-[[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 20 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(4,4-difluorociclohexil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 25 (3R)-3-amino-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 30 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 35 (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 40 (3R)-3-amino-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 45 (3R)-3-amino-N-butil-4-oxo-5-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-carbamoilfenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 50 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-2-metil-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 55 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N'-(4-fluorofenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida;
 (3R)-3-amino-N'-butanoil-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida;
 (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 60 (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 65 (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-N-propoxi-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(2-metilpropoxi)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 5 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N'-(2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2-metilpropoxi)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 10 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3-metilbutan-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-(but-3-en-1-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N'-(2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida;
- 15 (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^4 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-butil-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 20 (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro- λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 25 (3R)-3-amino-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 30 (3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-fenoxi-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(2-metilpropoxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-fenoxi-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 35 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-({4-[(5-acetamidopentil)oxi]fenil}-metil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 40 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2-metilpropoxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 45 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-propoxi-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3-metilbutan-2-il)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-(but-3-en-1-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 50 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-ciclopropil-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 55 (3R)-3-amino-5-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 60 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(ciclohexiloxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(ciclohexilmetoxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 65 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 5 (3R)-3-amino-N-(butan-2-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-*terc*-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 10 (3R)-3-amino-N-(*terc*-butoxi)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(1-metilciclopropil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 15 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(1-metilciclobutil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2,2-dimetilciclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 20 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3,3-difluorociclobutil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-bencil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-heptil-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 25 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3,3-difluorociclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 30 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-2-metil-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-hexadecil-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 35 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(ciclopropilmetil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-2-metil-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 40 (3R)-3-amino-N-butil-8-fluoro-4-oxo-5-(quinolin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 45 N-(5-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[[4-metoxifenil]metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]amino)pentil)carbamato de *terc*-butilo; y
- (3R)-3-amino-N-butil-1-[(4-clorofenil)metil]-2,5,5-trioxo-1H,2H,3H,4H-5 λ^6 -pirido[3,4-b][1,4]tiazepina-8-carboxamida.

Los compuestos específicos adicionales preferidos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en

- 50 (3R)-3-amino-N-bencil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-5-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 55 (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-2-metil-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(2-metoxietil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 60 (3R)-3-amino-N-(2,2-difluorociclopropil)-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (1S,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[[4,4,4-trifluorobutil]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzotiazepin-1-*io*-1-olato;
- (1R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[[4,4,4-trifluorobutil]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-

benzotiazepin-1-*io*-1-olato;
 (3R)-3-amino-5-[(4-cianofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 5 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(4,4-difluorociclohexil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 10 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3,3-difluorociclobutil)-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-
 7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 15 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-butil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-bencil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-butil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 20 carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-bencil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[2-(oxan-4-il)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-bencil-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 25 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-
 tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 30 (3R)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-N-[(oxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-(3,3-difluorociclobutil)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 35 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-N-[(oxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 40 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-il)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3,3-difluorociclobutil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 45 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[(2-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-
 7-carboxamida;
 50 (3R)-3-amino-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[(3-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-
 7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 carboxamida;
 (3R)-3-amino-N,5-bis[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 55 (3R)-3-amino-5-bencil-N-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-(4,4-difluorociclohexil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 60 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-[(3R)-oxolan-3-il]-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-[(oxolan-3-il)metil]-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 65 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1λ⁶,5-

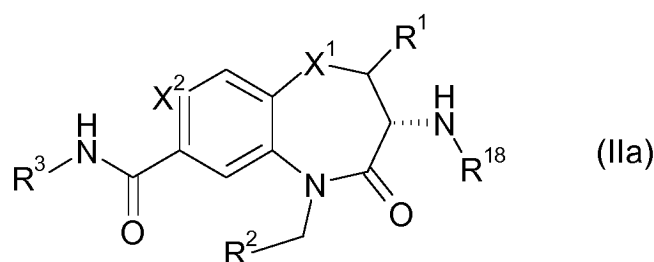
5 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-ciclopropilfenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-5-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 10 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-bencil-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-8-cloro-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 15 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-N-[(oxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(4-fluorooxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-1-(oxan-4-il)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 20 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-bencil-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 25 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-(but-3-in-1-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 30 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(pent-4-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-
 7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-8-cloro-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-
 35 carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[[4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 40 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-bromofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 45 benzotiazepina-7-carboxamida; y
 (3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-3-(etilamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-
 benzotiazepina-7-carboxamida.

50 cuando el tautomerismo, como por ejemplo, tautomerismo ceto-enol, de compuestos de fórmula (I) puede aparecer,
 formas individuales, como por ejemplo la forma ceto y enol, están compuestas por separado y juntas como mezclas
 en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, como por ejemplo, enantiómeros, isómeros
 cis/trans, conformadores, a menos que se indique específicamente y similares.

55 Especialmente, cuando se dan formas enantioméricas o diastereoméricas en un compuesto de acuerdo con la fórmula
 (I), cada forma pura por separado y cualquier mezcla de al menos dos de las formas puras en cualquier relación está
 comprendida por la fórmula (I) y es un tema de la presente invención a menos que se indique específicamente.

A modo de ejemplo con respecto a la amina -NH(R¹⁸) en la fórmula (I), las formas R y S están comprendidas, ya que
 no se indica una orientación específica. Sin embargo, se prefiere la forma R.

Por consiguiente una estructura preferida de fórmula (I) se da mediante la fórmula (IIa)



Con respecto a R^1 como metilo, la forma diastereomérica cis y trans en relación con la amina $-NH(R^{18})$ está comprendida por la fórmula (I) ya que no se indica una orientación específica. Sin embargo, se prefiere el diastereómero cis.

- 5 Los compuestos marcados con isotópicos de fórmula (I) también están dentro del ámbito alcance de la presente invención. Los procedimientos para el marcado de isótopos son conocidos en la técnica. Los isótopos preferidos son aquellos de los elementos H, C, N, O y S. Los solvatos de compuestos de fórmula (I) también están dentro del ámbito de la presente invención.

10 Si se desea, los isómeros pueden separarse por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica a los enantiómeros usando, por ejemplo, fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndose en diastereómeros, es decir, acoplándose con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, la posterior separación de los diastereómeros resultantes y la escisión del residuo auxiliar. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula (I) se puede obtener a partir de síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros, reactivos y/o catalizadores.

15 En caso de que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metal alcalinos, sales de metal alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden protonarse, puede estar presente y puede usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos para ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos para la persona experta en la materia. Si los compuestos de la fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas de acuerdo con la fórmula (I) se pueden obtener por procedimientos habituales que son conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula (I) que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

En general, los compuestos de la presente invención se usan preferiblemente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, como en forma de sus clorhidratos.

40 Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también se refiere al uso del compuesto de la presente invención en un contexto farmacéutico. En el presente documento, un contexto farmacéutico puede entenderse en el sentido más amplio como cualquier medio para mejorar el estado de salud y/o el bienestar de un paciente. Los términos "farmacéutico" y "medicinal" se pueden entender de manera intercambiable.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la presente invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En este aspecto relacionado con una composición farmacéutica, las definiciones expuestas en detalle anteriormente también se aplican *mutatis mutandis*.

50 Un vehículo farmacéuticamente aceptable según la presente invención puede ser cualquier aditivo que sea farmacéuticamente aceptable, por lo tanto, cualquier aditivo que no sea tóxico para el paciente. A modo de ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un disolvente tal como, por ejemplo, agua, dimetilsulfóxido (DMSO), etanol, aceite vegetal, aceite de parafina o combinaciones de los mismos. Además, un

vehículo puede contener uno o más detergentes, uno o más agentes espumantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico (SLS)/docecil sulfato sódico (SDS)), uno o más agentes colorantes (por ejemplo, TiO₂, colorante alimenticio), una o más vitaminas, una o más sales (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, zinc), uno o más humectantes (por ejemplo, sorbitol, glicerol, manitol, propilenglicol, povidextrona), una o más enzimas, uno o más agentes conservantes (por ejemplo, ácido benzoico, metilparabeno), uno o más agentes de texturización (por ejemplo, carboximetilcelulosa (CMC), polietilenglicol (PEG), sorbitol), uno o más emulsionantes, uno o más agentes de carga, uno o más agentes glaciares, uno o más agentes de separación, uno o más antioxidantes, uno o más extractos de hierbas y plantas, uno o más agentes de estabilización, uno o más polímeros (por ejemplo, hidroxipropilmetacrilamida (HPMA), polietileno imina (PEI), carboximetilcelulosa (CMC), polietilenglicol (PEG)), uno o más mediadores de captación (por ejemplo, imina de polietileno (PEI), dimetilsulfóxido (DMSO), un péptido que penetra en las células (CPP), un dominio de transducción de proteínas (PTD), un péptido antimicrobiano, etc.) uno o más anticuerpos/anticuerpos, uno o más edulcorantes (por ejemplo, sacarosa, acesulfama K, sacarina Na, estevia), uno o más colorantes de contraste (por ejemplo, fluoresceína, derivados de fluoresceína, colorantes Cy, un o unos colorantes Alexa Fluor, colorante o colorantes S, rodamina, punto o puntos cuánticos, etc.), uno o más ingredientes homeopáticos, una o más sustancias gustativas y/o una o más fragancias.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención. Opcionalmente, la composición farmacéutica también puede comprender más de un compuesto de la presente invención, tal como la combinación de dos, tres, cuatro, cinco o incluso más compuestos de la presente invención.

Opcionalmente, la composición farmacéutica también puede comprender uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos, tales como, por ejemplo, uno o más agentes estimulantes adicionales que activan células inmunitarias que pueden ser otros componentes farmacéuticamente activos de la composición farmacéutica distintos de los compuestos de la presente invención. Los ejemplos para tales agentes estimulantes adicionales que activan células inmunitarias se proporcionan a continuación.

Como ya se ha indicado anteriormente, el compuesto, así como la composición farmacéutica de la presente invención, se pueden usar como un medicamento.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere al compuesto o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso como un medicamento.

En este aspecto referente al uso como medicamento, las definiciones expuestas con detalle anteriormente también se aplican *mutatis mutandis*.

En el contexto de la presente invención, los términos "medicamento", "terapéutico", "medicina", "fármaco", "agente terapéutico", "sustancia farmacéutica", "agente farmacéutico", "agente profiláctico", etc. puede entenderse en el sentido más amplio como cualquier tipo de compuesto adecuado para usar en un contexto medicinal, es decir, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad.

Un compuesto o una composición farmacéutica que comprende tal puede administrarse al paciente por cualquier medio conocido en la técnica tal como, por ejemplo, por vía oral, mediante inyección, por vía nasal, transdérmica/percutánea, etc. La administración puede ser administración local (por ejemplo, intratumoral, intranodalmente (es decir, en los ganglios linfáticos), intratecal, intracerebroventricular (i.c.v.), por vía tópica o intravítrea) o administración sistémica (por ejemplo, por vía intravenosa (i.v.), intraarterial (i.a.), intraperitoneal (i.p.), intramuscular (i.m.), subcutánea (s.c.), oral, nasal). Preferentemente, la administración es oral, intravenosa, subcutánea, administración intratumoral o intranodal, en particular la administración oral o intravenosa.

La administración puede administrarse una vez (administración aguda (única)) o puede ser una administración repetida, tal como, por ejemplo, administración de varias dosis en pulso o administración crónica. La administración repetida puede ser, a modo de ejemplo, a administración dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces, más de diez veces o incluso permanentemente. Entre dos administraciones, puede haber un intervalo de tiempo de menos de una hora, una hora o más, seis horas o más, doce horas o más, 24 horas o más. La administración puede ser diaria, puede ser dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, en días alternos, cada tres días, semanalmente, cada dos semanas, mensualmente, dos veces al año o anualmente. Los esquemas de administración clínicamente viables pueden ser determinados por el experto en la materia basándose en el equilibrio de la eficacia y la toxicidad.

Preferentemente, el medicamento es adecuado para tratar o prevenir afecciones patológicas asociadas con una respuesta inmunitaria insuficiente. En otras palabras, la presente invención también se refiere a un medicamento adecuado para aumentar una respuesta inmunitaria. Tal como se utiliza en el contexto de la actividad de una respuesta inmunitaria, los términos "activar", "potenciar", "reforzar", "aumentar", "desencadenar", "estimular" y similares pueden entenderse indistintamente en el sentido más amplio como la provisión de una actividad incrementada de una respuesta inmunitaria.

En el contexto de la presente invención, un aumento de la respuesta inmunitaria es, preferentemente, un aumento local de la respuesta inmunitaria, es decir, un aumento de la respuesta inmunitaria en la proximidad del antígeno reconocido por las células inmunitarias responsables de la respuesta inmunitaria respectiva.

Más específicamente, las células inmunitarias sometidas a un compuesto de la presente invención muestran una secreción significativamente mayor de varias citocinas, tales como, por ejemplo, IL-2, IFN- γ y/o TNF- α , mientras que las células inmunitarias no estimuladas correspondientes no lo hacen. Esto conduce a una secreción local de citocinas en la proximidad de la neoplasia y/o patógeno infeccioso, que mejoran la respuesta inmunitaria local a dicha neoplasia y/o patógeno infeccioso. Más preferentemente, los compuestos de la presente invención proporcionan una intervención terapéutica o profiláctica que aumenta la eficacia de los efectores locales de los linfocitos T, linfocitos B y células NK antitumorales o antivirales. Sin embargo, el aumento significativo no deseado del nivel sistémico de la citocina puede evitarse ampliamente. Cuando el antígeno se localiza de manera ejemplar en la superficie de las células neoplásicas (por ejemplo, células neoplásicas maduras (células cancerosas)), la actividad de las células inmunitarias, en particular linfocitos T, en contacto con dicho antígeno puede incrementarse. Se ha descubierto que tras la administración de los compuestos de la presente invención, células inmunitarias estimuladas, en particular, los linfocitos T activados se pusieron en contacto con su antígeno afín (por ejemplo, un antígeno tumoral y/o patógeno), muestran una mayor activación local del sistema inmunológico. Por lo tanto, la respuesta inmunitaria en la proximidad a la neoplasia se incrementa. Cuando el antígeno se localiza, a modo de ejemplo, en la superficie de las células infectadas por el virus (por ejemplo, las células infectadas por el VIH), la actividad de las células inmunitarias en contacto con dicho antígeno puede aumentar.

Notablemente, a diferencia de las estrategias basadas en la vacunación (por ejemplo, vacunación contra tumores), por su actividad, los compuestos de la presente invención no requieren necesariamente que las células inmunitarias se hayan puesto en contacto con un antígeno tumoral específico, pero la estimulación de las células también se puede lograr por otros medios, por ejemplo, estimulando la ruta TCR/CD3 y/o una ruta coestimuladora, tal como CD28. En el contexto de la presente invención, un aumento de la respuesta inmunitaria se caracteriza, preferentemente, por un aumento en la secreción de al menos una citocina, más preferentemente por un aumento en la secreción de al menos una citocina seleccionada del grupo que consiste en IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-1 y IL-6, incluso más preferentemente en la secreción de al menos una citocina seleccionada del grupo que consiste en IL-2, IFN- γ y TNF- α . De forma particularmente preferible, un aumento de la respuesta inmunitaria se caracteriza, preferentemente, por un aumento en la secreción de al menos dos citocinas, tales como, particularmente preferentes, IL-2 e IFN- γ , IL-2 y TNF- α , o IFN- γ y TNF- α . También es altamente preferido un aumento en al menos tres citocinas, tales como de IL-2, IFN- γ y TNF- α . Además, o como alternativa, también otros marcadores asociados con la actividad inmunológica pueden aumentar su expresión, tal como, por ejemplo, el ligando de CD40 (CD40L, también conocido como CD154), granzima/perforina, CD69, CD25 y/o CD71. Preferentemente, dicho marcador es CD40L.

Según lo expuesto anteriormente, se sabe que una producción aumentada de IL-2 e IFN-gamma por linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), en particular linfocitos T específicos para antígenos neoplásicos y/o infecciosos, está vinculada a una inmunidad mejorada contra las lesiones neoplásicas y/o infecciosas. El TNF-alfa tiene tales efectos también. La IL-2 puede activar directamente las células CD8 y las células asesinas naturales (NK). Por lo tanto, su liberación puede ser beneficiosa en una lesión neoplásica y/o infecciosa, pero también puede tener un papel general para fomentar la supervivencia de los linfocitos T. Por lo tanto, su liberación durante la estimulación de células presentadoras de antígeno (APC) de los linfocitos T (por ejemplo, en los ganglios linfáticos) también puede aumentar la respuesta inmunitaria.

La granzima/perforina se considera una molécula efectora y, en consecuencia, un marcador para la destrucción directa de células neoplásicas, en particular las células tumorales, y pueden ser liberadas específicamente proximal o incluso en una neoplasia. Asimismo, también el IFN-gamma y el TNF-alfa pueden activar las células inmunitarias (tales como, por ejemplo, células NK y células mieloides), pero también regulan por aumento directamente las vías de apoptosis en las células neoplásicas.

La IL-6 es una citocina pleiotrópica, que es particularmente conocida por que apoya la supervivencia de los linfocitos B y su liberación en los ganglios linfáticos, por lo tanto, también puede apoyar la supervivencia de los linfocitos B.

La liberación de IL-1 e IL-6 puede mejorar el desarrollo de linfocitos T colaboradores (por ejemplo, linfocitos Th17), que se sabe que desempeñan un papel considerable en la inmunidad contra enfermedades neoplásicas e infecciosas. Por lo tanto, la presencia de niveles mejorados de IL-6 e IL-1 en una lesión neoplásica y/o infecciosa y un ganglio linfático puede tener efectos beneficiosos sobre la respuesta inmunitaria.

CD25, CD69, CD71 y CD40L son marcadores de superficie bien conocidos para la activación de linfocitos T y se sabe que demuestran los efectos de los compuestos en el nivel de activación de linfocitos T individuales. CD69 es particularmente un marcador temprano de activación de linfocitos T. CD25 es el receptor de IL-2 y la expresión (más alta generalmente apoya una expansión (más) rápida de los linfocitos T activados. CD71 es el receptor de la transferrina y normalmente apoya a los linfocitos T para suministrar Fe para la proliferación. CD40L es un receptor en los linfocitos T colaboradores que se sabe que apoya la activación tanto de APC como de linfocitos B, así como la supervivencia y la proliferación.

En particular, un aumento de la secreción de IL-2, IFN- γ y/o TNF- α , y/o la expresión de CD40L también se ilustran en la sección de ejemplos a continuación. Todos estos marcadores son factores bien conocidos en la respuesta inmunitaria antineoplásica que evidencia la actividad antineoplásica (en particular, antitumoral) de los compuestos de la presente invención.

Tal aumento de la secreción de citocinas por las células inmunitarias puede ser un aumento de al menos el 10 %, de al menos el 20 %, de al menos el 30 %, de al menos el 40 %, de al menos el 50 %, de al menos el 75 %, de al menos 2 veces, de al menos 3 veces, de al menos 4 veces o de al menos 5 veces en comparación con la secreción de la citocina correspondiente por células inmunitarias sometidas al mismo agente estimulante y cultivadas en condiciones comparables pero sin someterse al compuesto de la presente invención. El experto en la materia observará que la tasa de un aumento también dependerá típicamente de la cantidad del compuesto de la presente invención sometido a las células inmunitarias respectivas de una manera dependiente de la dosis. En consecuencia, en muchos casos también depende de la dosis del compuesto de la presente invención sometido a un paciente de una manera dependiente de la dosis. Dentro de un intervalo de dosis adecuado, una dosis más alta normalmente también conducirá a un aumento mayor. El experto en la materia sabrá además que la dependencia de la dosis también se relaciona con el peso corporal del paciente, la grasa y el contenido de agua corporal del paciente, la tasa de metabolismo individual del paciente para desactivar y/o eliminar el compuesto, la condición inmunológica individual del paciente, etc. Por lo tanto, el experto en la materia puede ajustar la dosis en consecuencia.

Además, o como alternativa, también las tasas de proliferación de células inmunitarias, tales como linfocitos T, células NK, linfocitos B y/o monocitos pueden aumentar. A modo de ejemplo, la proliferación de células CD4+ y/o CD8+ puede aumentar. Además, o como alternativa, también el mantenimiento (es decir, las tasas de supervivencia, el tiempo de actividad o el tiempo de vida) de las células inmunitarias, tales como, por ejemplo, linfocitos T, células NK, linfocitos B y/o monocitos (por ejemplo, las células CD4+ y/o CD8+) pueden aumentar.

Notablemente, los compuestos de la presente invención también pueden aumentar la reactividad de los linfocitos T a los antígenos tumorales presentados por el MHC I a los linfocitos T CD8 o por el MHC II a los linfocitos CD4 independientemente del tipo de tumor e independientemente de los antígenos tumorales. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden aumentar la actividad inmunológica de las células NK del paciente para ayudar a la destrucción de las células tumorales que han disminuido la expresión de antígenos tumorales mediada por MHC-I. Además, los linfocitos B y otras células inmunitarias pueden aumentar aún más las respuestas fuertes de linfocitos T específicos de antígeno, que también puede ser objeto de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención también pueden abolir la ignorancia inmunológica hacia las neoplasias y/o patógenos infecciosos, de modo que los antígenos tumorales específicos del paciente se reconozcan como no propios y, por lo tanto, el propio sistema inmunitario del paciente puede reactivarse para atacar a las células tumorales presentes en el paciente, independientemente del tipo respectivo de enfermedad neoplásica y/o infecciosa.

En vista de lo anterior, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere al compuesto o composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad neoplásica y/o infecciosa.

En el presente documento se desvela un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad neoplásica y/o infecciosa en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad neoplásica y/o infecciosa en dicho paciente.

En este aspecto relacionado con dicho uso médico y procedimiento de tratamiento o prevención, respectivamente, las definiciones que se han detallado anteriormente (en particular, en el contexto del compuesto, la composición farmacéutica y su uso como medicamento también se aplican *mutatis mutandis*.

Como se usa a lo largo de la presente invención, el término "paciente" puede entenderse en el sentido más amplio como cualquier sujeto o individuo que se va a tratar o prevenir por medio de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención, en particular, que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad neoplásica y/o infecciosa, independientemente de si los síntomas clínicos se producen o no se producen. El paciente puede ser cualquier animal, incluyendo seres humanos. Preferentemente, el paciente es un mamífero (por ejemplo, un ser humano, un ratón, una rata, una vaca, un cerdo, un perro, un gato, un caballo, un burro, una cabra, etc.), más preferentemente un ser humano.

En el contexto de la presente invención, el término "enfermedad" puede entenderse en el sentido más amplio como cualquier afección patológica, independientemente de si los síntomas clínicos se producen o no se producen. Por lo tanto, la enfermedad puede estar asociada con un fenotipo o puede estar latente. Preferentemente, una enfermedad es una afección patológica acompañada por uno o más síntomas clínicos.

Una enfermedad en el contexto de la presente invención puede ser una enfermedad crónica y/o aguda. Preferentemente, es una enfermedad crónica. Una enfermedad crónica es persistente o, de otra manera, de efectos duraderos. En el contexto de la presente invención, una enfermedad crónica también incluye una enfermedad con un curso recurrente, es decir, una enfermedad recurrente con recidivas repetidas, con periodos de remisión intermedia. En consecuencia, como se usa en el presente documento, una enfermedad crónica puede entenderse en el sentido más amplio como cualquier enfermedad que dura al menos una semana, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, Al menos un año o incluso varios años (con o sin síntomas clínicos). Cuando el paciente es un ser humano, una enfermedad crónica generalmente se considera que dura al menos un mes o, preferentemente, al menos tres meses. Esta comprensión también puede aplicarse a la presente invención. En este contexto, se puede entender

que, por ejemplo, una neoplasia puede crecer típicamente, pero no necesariamente, durante varios meses o incluso años hasta que aparecen los primeros síntomas clínicos. No obstante, la enfermedad neoplásica ya existe desde la ocasión de las primeras células neoplásicas, típicamente no se asocia con ningún síntoma clínico. Por lo tanto, una enfermedad neoplásica reconocida es típicamente, pero no necesariamente, una enfermedad crónica *per se*.
 5 Asimismo, una enfermedad infecciosa como una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) suele ser una enfermedad crónica cuando comienza a provocar síntomas clínicos y se reconoce por primera vez.

Como se usa en el presente documento, una enfermedad neoplásica puede entenderse en el sentido más amplio como cualquier tejido que resulte de un crecimiento celular mal controlado. En muchos casos, una neoplasia conduce al menos una masa de tejido voluminoso opcionalmente inervado por los vasos sanguíneos. Puede o no comprender la formación de una o más metástasis/metástasis. Una enfermedad neoplásica de la presente invención puede ser cualquier neoplasia clasificada por la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (ICD-10), 10ª Revisión, como las clases C00-D48.

A modo de ejemplo, una enfermedad neoplásica según la presente invención puede ser la presencia de una o más neoplasias malignas (tumores) (clases C00-C97 de la ICD-10), puede ser la presencia de una o más neoplasias *in situ* (clases D00-D09 de la ICD-10), puede ser la presencia de una o más neoplasias benignas (clases D10-D36 de la ICD-10) o puede ser la presencia de una o más neoplasias de comportamiento incierto o desconocido (clases D37-D48 de la ICD-10). Preferentemente, una enfermedad neoplásica según la presente invención se refiere a la presencia de una o más neoplasias malignas, es decir, es neoplasia maligna (clases C00-C97 de la ICD-10).

En una realización más preferida, la enfermedad neoplásica es cáncer.

El cáncer puede entenderse en el sentido más amplio como cualquier enfermedad neoplásica maligna, es decir, la presencia de una o más neoplasias malignas en el paciente. El cáncer puede ser una neoplasia maligna sólida o hematológica. Preferentemente, el cáncer es tan accesible para al menos un tipo de inmunoterapia (incluyendo, por ejemplo, anticuerpos terapéuticos dirigidos contra antígenos tumorales y/o enfoques experimentales tales como, por ejemplo, vacunación contra el cáncer).

Los subtipos de cáncer pueden clasificarse de diferentes maneras, tal como por la ubicación en el cuerpo donde se encuentra el volumen principal o único del tumor o por el tejido de origen del que derivan los tumores.

A modo de ejemplo, dicha neoplasia maligna de acuerdo con la presente invención se puede ubicar sobre o en el labio, la cavidad bucal y la faringe (clases C00-C14 de la ICD-10), sobre o en los órganos digestivos (clases C15-C26 de la ICD-10), sobre o en el sistema respiratorio y órganos intratorácicos (clases C30-C39 de la ICD-10), sobre o en el hueso y cartilago articular (clases C40-C41 de la ICD-10), sobre o en la piel (clases C43-C44 de la ICD-10), sobre o en el tejido conjuntivo y blando (clases C45-C49 de la ICD-10), sobre o en la mama y órganos genitales femeninos (clases C50-C58 de la ICD-10), sobre o en los órganos genitales masculinos (clases C60-C63 de la ICD-10), sobre o en los órganos urinarios (clases C64-C68 de la ICD-10), sobre o en el ojo, en el cerebro y el sistema nervioso central (clases C69-C72 de la ICD-10), sobre o en las glándulas endocrinas y estructuras relacionadas (clases C73-C75 de la ICD-10), pueden ser neoplasias secundarias y mal definidas (clases C76-C80 de ICD-10), puede declararse o presumirse como neoplasias primarias de tejidos linfoides, hematopoyéticas y de tejidos relacionados (clases C81-C96 de la ICD-10) y/o pueden ser neoplasias de sitios múltiples independientes (primarios) (clase C97 de la ICD-10).

A modo de ejemplo, los cánceres en el contexto de la presente invención pueden seleccionarse del grupo que consiste en carcinoma (es decir, cánceres derivados de células epiteliales; por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma anaplásico, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas), sarcoma (es decir, cánceres derivados de tejido conjuntivo; por ejemplo, tumor de Askin, sarcoma de botrioides, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, Schwannoma maligno, osteosarcoma y sarcomas de tejidos blandos), linfoma y leucemia (es decir, cánceres derivados de células hematopoyéticas (formadoras de sangre); por ejemplo, neoplasias de linfocitos B maduros, neoplasias de linfocitos T maduros y de células asesinas naturales (NK), linfoma de Hodgkin, trastornos linfoproliferativos asociados a la inmunodeficiencia, leucemia linfocítica, leucemia mielógena), tumor de células germinales (es decir, cánceres derivados de células pluripotenciales en los órganos sexuales; por ejemplo, germinoma (incluyendo disgerminoma y seminoma), disgerminoma, seminoma), blastoma (es decir, cánceres derivados de células "precursoras" inmaduras o tejido embrionario; por ejemplo, hepatoblastoma, meduloblastoma, nefroblastoma, neuroblastoma, pancreatoblastoma, blastoma pleuropulmonar, retinoblastoma, glioblastoma) y melanoma y sus preformas (es decir, cánceres derivados de melanocitos); por ejemplo, Lentigo maligno, melanoma de dispersión superficial, melanoma lentiginoso acral, melanoma de la mucosa, melanoma nodular, melanoma polipoide, melanoma desmoplásico, melanoma amelanocítico, melanoma de tejidos blandos) y cáncer de piel no melanoma (es decir, cánceres no melanoma derivados de la piel, por ejemplo, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, dermatofibrosarcoma protuberans, carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, tumores de células fusiformes, carcinomas sebáceos, carcinoma aneural microquístico, enfermedad de Paget de la mama, fibroxantoma atípico, leiomiomas, angiosarcoma) y glioma (es decir, cánceres derivados de células del cerebro o de la columna vertebral, por ejemplo,ependimoma, astrocitoma, oligodendrogliomas, glioma del tronco encefálico, glioma del nervio óptico, glioma mixto).

Preferentemente, el cáncer puede ser la formación de uno o más tumores sólidos, tales como, por ejemplo, los seleccionados del grupo que consiste en melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico y carcinoma de células renales, además, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de ovarios, mesotelioma y cáncer de cabeza y cuello.

Como alternativa, el cáncer puede ser la formación de uno o más tumores hematopoyéticos, tales como, por ejemplo, los seleccionados del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, LMA (leucemia mieloide aguda, LLBGD (linfoma difuso de linfocitos B grandes) y LLC-B (linfoma linfocítico crónico de linfocitos B).

En una realización preferente alternativa, la enfermedad puede ser una enfermedad infecciosa.

Como se usa en el contexto de la presente invención, la expresión "enfermedad infecciosa" puede entenderse en el sentido más amplio como cualquier afección patológica provocada por la invasión del cuerpo de un paciente por uno o más agentes biológicos extraños al cuerpo capaces de provocar una reacción inmunológica en el cuerpo del paciente. Una enfermedad infecciosa puede o no ir acompañada de una respuesta inflamatoria (inflamación). Preferentemente, una enfermedad infecciosa en el contexto de la presente invención está acompañada por una respuesta inflamatoria. A modo de ejemplo, dicha reacción inmune en el cuerpo del paciente puede ser causada con más detalle por un agente biológico en sí (por ejemplo, por la presencia de sus antígenos de superficie), por antígenos que se originan a partir de un agente biológico proporcionado en un complejo mayor de histocompatibilidad I o II (MHC I o MHC II), por la multiplicación de un agente biológico, por la reacción de los tejidos del huésped a dicho agente biológico, por compuestos producidos o causados por dicho agente biológico (por ejemplo, toxinas, semioquímicos, citocinas, etc.), o por la formación de un antígeno a partir de un hapteno que se origina a partir de dicho agente biológico. Tales agentes biológicos pueden ser agentes no vivos o vivos. A modo de ejemplo, una enfermedad infecciosa puede estar causada por agentes biológicos seleccionados del grupo que consiste en virus, viroides, priones, microorganismos, tales como bacterias, nematodos tales como gusanos redondos y lombrices intestinales, artrópodos (por ejemplo, garrapatas, ácaros, pulgas y piojos), hongos, tiñas y tenias. Preferentemente, una enfermedad infecciosa según la presente invención está causada por virus o bacterias, en particular es una infección vírica.

Una infección vírica en el contexto de la presente invención puede ser una infección por cualquier virus. La infección vírica puede ser una infección vírica aguda o una infección vírica crónica. Preferentemente, es una infección vírica crónica. Los ejemplos no restrictivos de familias y especies de virus clínicamente importantes en el contexto de la presente invención incluyen Adenovirus, herpes simple, de tipo 1, herpes simple, de tipo 2, virus de la varicela zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus humano, herpesvirus humano, de tipo 8, virus del papiloma humano, virus BK, virus JC, virus de la viruela, virus de la hepatitis B, bocavirus humano, parvovirus B19, astrovirus humano, virus de Norwalk, virus coxsackie, virus de la hepatitis A, poliovirus, rinovirus, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus de la hepatitis C, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, virus del Nilo occidental, virus de la rubéola, virus de la hepatitis E, virus de inmunodeficiencia humana, virus de la gripe, virus guaranarito, virus junin, virus Lassa, virus machupo, virus sabiá, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus del Ébola, virus de Marburg, virus del sarampión, virus de las paperas, virus de parainfluenza, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano, virus de Hendra, virus Nipah, virus de la rabia, virus de la hepatitis D, rotavirus, orbivirus, coltivirus y virus Banna.

En el contexto de la presente invención, las infecciones de virus asociadas con una regulación por disminución de la respuesta inmunitaria son de particular interés, tales como, por ejemplo, una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sin síntomas o asociados con síntomas (síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)).

Además, también tales infecciones víricas asociadas con neoplasia tales como, por ejemplo, virus del herpes simple (VHS), de tipo 1 o 2, también son de particular interés. En el presente documento, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención pueden ser concomitantemente activos farmacéuticamente contra la infección vírica, así como contra la neoplasia resultante de dicha infección vírica.

Además, también estas infecciones víricas que están latentes durante más tiempo y, por lo tanto, que se esconden del sistema inmunológico, tales como, por ejemplo, VHS 1 o VHS2, también son de particular interés.

Opcionalmente, pero no necesariamente, una enfermedad infecciosa, en particular una enfermedad infecciosa crónica (por ejemplo, una infección vírica crónica), puede estar asociada con inflamación. En este contexto, la inflamación puede caracterizarse por un aumento en la actividad de NF- κ B, el nivel de proteína C reactiva (PCR), el nivel de interferón gamma (IFN gamma), el nivel de interleucina 1 (IL-1) y/o el nivel de interleucina 8 (IL-8).

En el contexto de un tratamiento o prevención de una enfermedad neoplásica y/o infecciosa, el compuesto o compuestos de la presente invención pueden administrarse como el único agente farmacéuticamente activo o pueden administrarse en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos. A modo de ejemplo, dicho otro agente farmacéuticamente activo puede ser un agente estimulante que activa las células inmunitarias, puede ser un agente antiproliferativo (por ejemplo, un agente anticanceroso como agente quimioterapéutico, un antimetabolito, una hormona, un anticuerpo (Ab), un agente antivírico y/o un antibiótico.

Preferentemente, dicho otro agente farmacéuticamente activo es un compuesto biológico, tal como un anticuerpo monoclonal terapéutico que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de neoplasias. A modo de ejemplo, dicho anticuerpo monoclonal terapéutico está dirigido contra la molécula PD-1, la molécula PD-L1 u otro ligando de la molécula PD-1, la molécula CTLA-4, la molécula TIM3, la molécula LAG3, La molécula VISTA o la molécula BTLA-4.

- 5 La aplicación de dicha terapia de combinación dependerá de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los compuestos elegidos y de los agentes utilizados en dicha terapia de combinación (adyuvación).

Opcionalmente, el agente adicional puede administrarse concomitantemente, previamente o posteriormente con uno o más compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, una administración concomitante puede ser una administración en una composición única (por ejemplo, combinada en la composición farmacéutica de la presente invención) o en dos composiciones separadas que también pueden, opcionalmente, administrarse a través de la misma o diferentes vías de administración (por ejemplo, mediante inyección, por vía oral, por vía nasal, por vía percutánea, etc.). Como se usa en el presente documento, cuando se administra el compuesto de la presente invención previamente o posteriormente, puede haber un intervalo de tiempo entre la administración de dicho compuesto o compuestos y el o los agentes adicionales de menos de una hora, una hora o más, tres horas o más, seis horas o más, doce horas o más, 24 horas o más, dos días o más o una semana o más.

Como se ha mencionado en el contexto del compuesto de la presente invención anterior, también el uno o más agentes adicionales pueden administrarse una vez (administración única) o pueden ser una administración repetida, tal como, por ejemplo, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces, más de diez veces o incluso permanentemente. Entre dos administraciones, puede haber un intervalo de tiempo de menos de una hora, una hora o más, seis horas o más, doce horas o más, 24 horas o más. La administración puede ser diaria, puede ser dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, en días alternos, cada tres días, semanalmente, cada dos semanas, mensualmente, dos veces al año o anualmente.

En una realización preferida, el compuesto o composición farmacéutica de la presente invención se administra en combinación con uno o más agentes estimulantes adicionales que activan células inmunitarias.

25 Las células inmunitarias como se usan en el contexto de la presente invención pueden ser cualquier célula inmunitaria conocida en la técnica. Las células inmunitarias pueden ser células del sistema inmunitario adaptativo (por ejemplo, linfocitos T o linfocitos B, células del sistema inmunológico innato (células asesinas naturales (NK), macrófagos, monocitos) y/o células que se pueden incluir en ambos grupos (por ejemplo, células dendríticas (CD); células presentadoras de antígenos (APC)) y/o células conocidas por su actividad fagocítica, tales como granulocitos basófilos, neutrófilos o eosinófilos.

En una realización preferida, las células inmunitarias son células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

En una realización preferida, las células inmunitarias se seleccionan de aquellas que llevan el receptor de antígeno de linfocitos T (TCR) y un co-receptor CD4 y/o CD8 en su superficie celular. Las células inmunitarias que tienen un co-receptor CD4 en su superficie celular pueden seleccionarse del grupo que consiste en linfocitos T colaboradores (células Th), macrófagos y células dendríticas (CD). Las células inmunitarias que tienen un co-receptor CD8 en su superficie celular pueden seleccionarse del grupo que consiste en linfocitos T citotóxicos, células asesinas naturales (NK), timocitos corticales y células dendríticas (CD).

En otra realización preferida, las células inmunitarias se seleccionan del grupo que consiste en linfocitos T, células NK, monocitos y linfocitos B.

40 En una realización particularmente preferida, las células inmunitarias son linfocitos T y/o células NK.

Se sabe que los linfocitos T y las células NK tienen una eficacia particular contra las neoplasias (particularmente, inmunidad antitumoral) y las enfermedades infecciosas. Las células NK son, preferentemente, linfocitos que pueden ser estimulados a través del receptor Fc (FcR). En particular en el contexto de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), esto puede ser de algún beneficio en el contexto de la presente invención (por ejemplo, como aplicación única o cuando se administra conjuntamente un anticuerpo terapéutico contra antígenos neoplásicos y/o infecciosos).

Se sabe que los linfocitos B desempeñan un papel considerable en la respuesta humoral a patógenos infecciosos. En la técnica se sabe además que también los linfocitos B pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la inmunidad humoral contra las células neoplásicas.

50 Los monocitos pueden entenderse como el fenotipo transitorio de células mieloides presentes en grandes cantidades en las PBMC. Además, las células mieloides incluyen células dendríticas (CD). Los macrófagos pueden tener efectos tanto positivos como supresores en la inmunidad, en particular las terapias antineoplásicas. Los macrófagos de interés particular incluyen macrófagos de tipo M1. Las células mieloides también pueden incluir células supresoras derivadas de mieloides (CSDM) que tienen un efecto negativo en la respuesta inmunitaria antineoplásica. Las células mieloides se pueden estimular a través del receptor FC (FcR). En particular en el contexto de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), esto puede ser de algún beneficio en el contexto de la presente invención (por ejemplo, como

aplicación única o cuando se administra conjuntamente un anticuerpo terapéutico contra antígenos neoplásicos y/o infecciosos). También puede aumentar el efecto de la inmunidad humoral desarrollada naturalmente contra antígenos tumorales en el paciente.

5 Una activación de células inmunitarias puede entenderse en el sentido más amplio como el aumento de la actividad inmunológica de dichas células y/o el aumento de la proliferación celular de dichas células.

10 En una realización más preferida, el agente o agentes estimulantes adicionales que activan las células inmunitarias se seleccionan del grupo que consiste en uno o más antígenos de la neoplasia y/o patógeno infeccioso a tratar, uno o más agonistas de TCR o CD3, uno o más agonistas de CD28, uno o más agonistas de otros receptores de superficie de linfocitos T coestimuladores, como CD40L, CD69, OX40, GITR, CD137, CD27 y/o HVEM, y una combinación de dos o más de los mismos.

15 Un agonista de TCR/CD3 puede ser cualquier agente que active CD3. Puede ser una unión peptídica o no peptídica agonista al lado extracelular de TCR/CD3 en el contexto o ausencia de presentación de antígeno dependiente de MHC, puede ser una unión agonista al lado intracelular de TCR/CD3, o puede ser un agente que activa la vía de transducción de señales intracelulares activada por el acoplamiento de TCR/CD3. Preferentemente, un agonista de CD3 puede ser un anticuerpo anti-CD3, un antígeno peptídico presentado por MHC I o MHC II, un fragmento de anticuerpo anti-CD3 o un mimético del anticuerpo anti-CD3. Muy preferentemente, un agonista de CD3 es un antígeno tumoral presentado por el MHC I o el MHC II.

20 Un agonista de CD28 puede ser cualquier agente que active el CD28. Puede ser una unión agonista al lado extracelular de CD28, puede ser una unión agonista al lado intracelular de CD28 o puede ser un agente que activa la vía de transducción de señales intracelulares desencadenada por CD28. Preferentemente, un agonista de CD28 puede ser un anticuerpo anti-CD28, un fragmento de anticuerpo anti-CD28, un mimético de anticuerpos anti-CD28 o una proteína que contiene un ligando natural para CD28 como B7.1 o B7.2. Muy preferentemente, un agonista de CD28 es un anticuerpo anti-CD28 (agonista) o una proteína de fusión de Ig que contiene un ligando natural para CD28 como B7.1 o B7.2.

25 Un anticuerpo en el contexto de la presente invención puede ser un anticuerpo monoclonal o policlonal de cualquier especie u origen. Puede unirse a cualquier epítipo(s) comprendido en el polipéptido que lleva el antígeno afín respectivo (por ejemplo, CD3 o CD28, respectivamente) incluyendo sus modificaciones postraduccionales. El antígeno afín puede ser un epítipo lineal de ejemplo, un epítipo estructural, un epítipo primario y/o un epítipo secundario. Un anticuerpo puede ser de origen natural, de origen genético tecnológico y/o de origen sintético.

30 Un fragmento de anticuerpo puede entenderse en el sentido más amplio como cualquier fragmento de un anticuerpo que todavía tenga afinidad de unión a su polipéptido objetivo. A modo de ejemplo, el fragmento de anticuerpo puede ser un fragmento de unión a antígeno (fragmento Fab), un anticuerpo truncado que comprende una o ambas regiones determinantes de la complementariedad (CDR o el fragmento variable (Fv) de un anticuerpo. Los fragmentos de anticuerpos pueden ser de origen natural, de origen genético tecnológico y/o de origen sintético.

35 Un mimético de anticuerpos puede entenderse en el sentido más amplio como compuestos orgánicos que, como los anticuerpos, pueden unirse específicamente a antígenos y que típicamente tienen una masa molecular en un intervalo de aproximadamente 3 kDa a aproximadamente 25 kDa. Los miméticos de anticuerpos pueden ser, por ejemplo, moléculas de aficuerpos (aficuerpos), afillinas, afitinas, anticalinas, avímeros, DARPin, fonómeros, péptidos del dominio de Kunitz, anticuerpos de dominio único (por ejemplo, anticuerpos VHH o anticuerpos VNAR) monocuerpos, diacuerpos, triacuerpos, flexicuerpos y tandab. Los miméticos de anticuerpos pueden ser de origen natural, de origen genético tecnológico y/o de origen sintético.

40 Los antígenos peptídicos pueden entenderse en el sentido más amplio como compuestos orgánicos que se unen específicamente a las moléculas de MHC I o MHC II y que típicamente consisten en 8-30 aminoácidos y, preferentemente, consisten en 9-25 aminoácidos. Los péptidos pueden ser de origen natural, de origen genético tecnológico y/o de origen sintético.

45 Preferentemente, los agentes estimulantes adicionales que activan las células inmunitarias son una combinación de uno o más agonistas de CD3 y uno o más agonistas de CD28. De forma particularmente preferible, los agentes estimulantes adicionales que activan las células inmunitarias son una combinación de al menos un anticuerpo anti-CD3 (agonista) y al menos un anticuerpo anti-CD28 (agonista). Como es evidente a partir de los ejemplos que se muestran a continuación, una estimulación de las células inmunitarias mediante el contacto con estos anticuerpos anti-CD3 (agonistas) y/o anticuerpos anti-CD28 (agonistas) que simulan de manera mecánica los linfocitos T, independientemente del antígeno específico individual reconocido por TCR. Una estimulación con anticuerpos anti-CD3 (agonistas) y anticuerpos anti-CD28 (agonistas) imita muy bien la activación de linfocitos T en el cuerpo de un paciente *in vivo*.

55 Además, o como alternativa, las células inmunitarias también pueden ser activadas por un antígeno de la neoplasia y/o patógeno infeccioso (por ejemplo, por medio de la vacunación del paciente con uno o más antígenos). Después, el antígeno es considerado como agente estimulante. Un antígeno de la neoplasia y/o patógeno infeccioso puede ser, a modo de ejemplo, una vacuna que comprende uno o más antígenos de la neoplasia y/o patógeno infeccioso, tal

como, por ejemplo, una vacuna basada en polipéptidos, una vacuna polinucleotídica, una vacuna de oligosacáridos, o una vacuna basada en fragmentos de neoplasias del mismo tipo o en fragmentos de patógenos infecciosos del mismo tipo. El experto en la materia conoce numerosos procedimientos para proporcionar tales vacunas. Varias vacunas antitumorales y antivirales también están disponibles comercialmente.

- 5 Además, o como alternativa, las células inmunitarias también pueden ser activadas por células presentadoras de antígenos cargadas con antígeno (APC). Después, las APC cargadas con antígeno se consideran como un agente estimulante adicional. En este contexto, los antígenos también son antígenos de la neoplasia y/o patógeno infeccioso como se ha mencionado anteriormente.

- 10 Además, o como alternativa, el uno o más agentes estimulantes adicionales pueden seleccionarse del grupo que consiste en agentes terapéuticos de bloqueo del punto de control (en particular agentes de unión a receptores de superficie de linfocitos T, tales como, por ejemplo, los que unen uno o más seleccionados del grupo que consiste en CTLA4, PD-1, PDL-1, TIM3, LAG3, BTLA, VISTA y/o un ligando de los mismos (por ejemplo, anticuerpos anti-CTLA4, anti-PD-1 y/o anti-PDL-1), citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-15 y/o IL-7), agentes activadores de APC (por ejemplo, agonistas de CD40), agentes celulares adoptivos (en particular linfocitos T adoptivos (por ejemplo, terapia de linfocitos T quiméricos con receptores inmunes, tales como, por ejemplo, terapia de linfocitos T CAR), terapia de células dendríticas (por ejemplo, sipuleucel-T) y/o terapias de células asesinas naturales), potenciadores de las funciones de los linfocitos T (por ejemplo, lenalidomida y agentes relacionados), potenciadores de las funciones de las células asesinas naturales (por ejemplo, anticuerpos anti-KIR) y anticuerpos terapéuticos dirigidos contra antígenos tumorales.

- 20 Opcionalmente, en particular cuando el paciente sufre una enfermedad neoplásica, al paciente se puede administrar adicionalmente uno o más quimioterapéuticos, citocinas y/u otro u otros agentes antineoplásicos además de uno o más compuestos de la presente invención. A modo de ejemplo, tales quimioterapéuticos, citocinas y agentes contra el cáncer pueden seleccionarse del grupo que consiste en anticuerpos policlonales o monoclonales (por ejemplo, rituximab, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, basiliximab, daclizumab), anti-metabolitos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, azatioprina, 6-mercaptopurina, mercaptopurina, pirimidinas, tioguanina, fludarabina, floxuridina, arabinósido de citosinas (citarabina), pemetrexed, raltitrexed, pralatrexato, metotrexato), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida), platinos (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), alcaloides y terpenoides de plantas (por ejemplo, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina), taxanos (por ejemplo, paclitaxel, citoxano), inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, camptotecinas: irinotecán, topotecán, etopósido, etopósido fosfato, tenipósido), melfalán, antineoplásicos (por ejemplo, doxorubicina (adriamicina), lipo doxorubicina, epirubicina, bleomicina)), actinomicina D, aminoglutatimida, amsacrina, anastrozol, antagonistas de las bases de purina y pirimidina, antraciclinas, inhibidores de la aromatasas, asparaginasa, antiestrógenos, bexaroteno, buserelina, busulfán, derivados de camptotecina, capecitabina, carmustina, cladribina, citarabina, arabinósido de citosina, citostáticos alquilantes, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, epirubicina, estramustina, etopósido, exemestano, fludarabina, fluorouracilo, antagonistas del ácido fólico, formestano, gemcitabina, glucocorticoides, goserelina, hormonas y antagonistas hormonales, hicantina, hidroxiurea, idarrubicina, irinotecán, letrozol, leuprorelina, lomustina, mercaptopurina, miltefosina, mitomicinas, inhibidores de la mitosis, mitoxantrona, nimustina, procarbazona, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, tiotepa, inhibidores de la topoisomerasa, treosulfán, tretinoína, triptorelina, trofosfamida, antibióticos citostáticos activos, everolimus, pimecrolimus, tacrolimus, azitromicina, espiramicina, sirolimus (rapamicina), roxitromicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concancamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, tobramicina, mutamicina, dactinomicina, dactinomicina, rebeccamicina, una estatina (por ejemplo, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, somatostatina, fluvastatina, nistatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, pentostatina), 4-hidroxiaciciclofosfamida, bendamustina, timosina α -1, aclarubicina, fludarabina-5'-dihidrógeno fosfato, hidroxycarbamida, aldesleucina, pegaspargasa, cefarantina, epotilona A y B, azatioprina, micofenolato mofetil, antisentido c-myc, antisentido b-myc, ácido betulínico, camptotecina, hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH), proteína C activada, inhibidor de IL-1 β , ácido fumárico y ésteres del mismo, dermicidina, calcipotriol, taclacitol, lapachol, β -lapacona, podofilotoxina, betulina, ácido podofilico 2-etilhidracida, sagramostim, (rhuGM-CSF), peginterferón α -2b, lenograstim (r-HuG-CSF), filgrastim, macrogol, cefalomanina, selectina (antagonista de citocinas), inhibidores de la CETP, cadherinas, inhibidores de citoquinina, Inhibidor de la COX (inhibidor de la COX-2 o COX-3), angiopeptina, ciprofloxacino, fluroblastina, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxiantin-6-ona, 1-hidroxi-11-metoxicantina-6-ona, escopoletina, colchicina, donantes de NO, tetranitrato de pentaeritritilo, sidnoniminas, derivados del S-nitroso, estaurosporina, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurina, verapamilo, ciclosporina A, paclitaxel y derivados del mismo, tales como 6- α -hidroxi paclitaxel, baccatina, taxotere, mofebutazona, acemetacina, diclofenaco, lonazolac, dapsona, ácido o-carbamoil-fenoxi-acético, lidocaína, cetoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, fosfato de cloroquina, penicilamina, hidroxiclooroquina, auranoquina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, celecoxib, β -sitosterol, ademetonina, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína, aescina, elipticina, calbiochem D-24851, colcemid, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de antibióticos, tal como cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefoxitina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos, argatrobán, aspirina, abcximab,

5 antitrombina sintética, bivalirudina, cumadina, enoxaparina, receptor de membrana plaquetaria GpIIb/IIIa, anticuerpos
 contra el inhibidor del factor Xa, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, prourocinasa, estreptoquinasa,
 warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidilo, nitroprusiato, antagonistas de PDGF, triazolopirimidina,
 10 seramina, inhibidores de la ECA, captoprilo, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartán, inhibidores de la tioproteasa,
 prostaciclina, vaproprost, interferón- α , β y γ , antagonistas de histamina, bloqueantes de la serotonina, inhibidores de la
 apoptosis, reguladores de la apoptosis, oligonucleótidos antisentido NF- κ B o Bcl-xL, halofuginona, nifedipina, tocoferol,
 molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, ácidos boswélicos y derivados de
 15 los mismos, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, procainimida, ácido retinoico,
 quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol, amiodarona, esteroides naturales y obtenidos sintéticamente,
 como briofilina A, inotodiol, maquirósido A, mansonina, estreblósido, hidrocortisona, betametasona, dexametasona,
 fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, aciclovir, ganciclovir, zidovudina, antimicóticos,
 clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, terbinafina, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides
 naturales, hipococaesulina, barringtogenol-C21-angelato 14-deshidroagrostistachina, agroskerina, agrostistachina,
 20 17-hidroxiagrostistachina, ovatodíolidos, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, baccharinoides B1, B2, B3 y B7, tubeimósido,
 bruceanol A, B y C, bruceantinósido C, yadanzósidos N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina
 A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, zeorina, iso-iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B,
 longikaurina B, esculpontina C, kamebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidro-6-alfa-senecioiloxicaparrina,
 taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, apocimarina, ácido aristolóquico, anopterina, hidroxianopterina,
 anemonina, protoanemonina, berberina, cloruro de cheliburina, cicutoxina, sinococulina, combrestatina A y B,
 25 cudraisoflavona A, curcumina, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-beta-hidroxipregnadieno-3,20-diona bilobol,
 ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina, indicina, N-óxido de indicina, lasiocarpina, inotodiol, glucósido 1a, justicidina A y
 B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, marchantina A, maitansina, licoricidina, margetina,
 pancratistatina, liriodenina, bispartholidina, oxoushinsunina, aristolactama-todo, periplocósido A, ghalakinósido,
 desoxipsorospermina, psicorrubina, ricina A, sanguinarina, ácido del trigo manwu, metilsorbifolina, cromonas de
 30 spathelia, estizofilina, akagerina, dihidrousambaraensina, hidroxusambarina, estricnopentamina, estricnofilina,
 usambarina, usambarensina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, umbelliferona, afromoson,
 acetilvismiona B, desacetilvismiona A, vismiona A y B), radioterapia (por ejemplo, radioterapia de intensidad modulada
 (IMRT), radioterapia conformal tridimensional (3DCRT), radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), radiocirugía
 estereotáctica (SRS), radioterapia guiada por imagen (IGRT), terapia de partículas (por ejemplo, terapia de protones),
 35 braquiterapia, terapia con radioisótopos (RIT) (por ejemplo, con yodo-131, lutecio-177, estroncio-89 y samario (153Sm)
 leixidronam y/o itrio-90)), terapia antiangiogénica (por ejemplo, carboximidotriazol, TNP-470, CM101, , Suramin,
 SU5416, trombospondina, antagonistas de VEGFR, esteroides angiostáticos + heparina, factor inhibitorio de la
 angiogénesis derivado del cartílago, inhibición de la matriz metaloproteínasa, 2-metoxiestradiol, tecogalan,
 tetratiomolibdato, talidomida, trombospondina, VEGFR-1 soluble y NRP-1, angiopoyetina 2, angiostatina (por ejemplo,
 40 angiostatina TSP-1 y TSP-2), endostatina, vasostatina, canstatina, calreticulina, factor 4 de las plaquetas, TIMP y
 CDAI, Meth-1 y Meth-2, protrombina CXCL10 (dominio-2 kringle), antitrombina III fragmento de prolactina, VEGI,
 SPARC, osteopontina, maspina, proteína relacionada con la proliferina, restina), inhibidores de la quinasa (por
 ejemplo, imatinib, mesilato de imatinib, gefitinib, erlotinib, pazopanib, apatinib), inhibidores del proteasoma (por
 ejemplo, bortezomib), Inhibidores de la PARP (por ejemplo, iniparib, olaparib), y combinaciones de dos o más de los
 mismos.

De manera alternativa o adicional, el paciente sufre o está en riesgo de desarrollar una enfermedad neoplásica y/o
 infecciosa, se le puede administrarse adicionalmente una o más citocinas, hormonas o análogos de las mismas (por
 ejemplo, el modulador selectivo del receptor de estrógenos tamoxifeno, IL-2, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-4, IL-12, IL-18,
 45 factor 4 de las plaquetas, TNF- α). Estas citocinas, hormonas o análogos de las mismas pueden desencadenar aún
 más el sistema inmunológico del paciente. Como se ha mencionado anteriormente, altas dosis de muchos de estos
 agentes pueden provocar efectos secundarios graves. Sin embargo, las dosis más bajas pueden usarse
 opcionalmente para apoyar el tratamiento o la prevención de la presente invención.

Opcionalmente, en particular cuando el paciente sufre una infección viral, al paciente puede administrarse
 50 adicionalmente uno o más compuestos antivirales además de uno o más compuestos de la presente invención. Dicho
 compuesto antiviral puede seleccionarse a modo de ejemplo del grupo que consiste en un inhibidor de entrada o
 fusión, un inhibidor nucleosídico/nucleotídico de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleosídico de la
 transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un inhibidor de la proteasa.

Opcionalmente, en particular cuando el paciente sufre una infección bacteriana, al paciente puede administrarse
 55 adicionalmente uno o más antibióticos antibacterianos además de uno o más compuestos de la presente invención.
 Dicho antibiótico antibacteriano puede seleccionarse a modo de ejemplo del grupo que consiste en antibióticos
 dirigidos a la pared celular bacteriana (por ejemplo, penicilinas y cefalosporinas) o la membrana celular (por ejemplo,
 polimixinas), que interfieren con las enzimas bacterianas esenciales (por ejemplo, rifampicinas, lipiarmicinas,
 quinolonas y sulfonamidas), y/o la síntesis de polipéptidos dirigida (por ejemplo, macrólidos, lincosamidas y
 tetraciclinas).

Además, un tratamiento o prevención de acuerdo con la presente invención también se puede combinar con otros
 60 medios de tratamiento tales como, por ejemplo, terapia de radiación (por ejemplo, basada en la radiación de rayos X,
 radiación ultravioleta (UV) (por ejemplo, radiación UV-A, UV-B, y/o UV-C), radiación alfa, radiación beta, radiación
 gamma, o radiación cósmica), y/o cirugía.

Según lo expuesto anteriormente, se entenderá que los compuestos de la presente invención pueden usarse muy bien para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neoplásicas y/o infecciosas en un paciente *in vivo*. Sin embargo, un compuesto de la presente invención no se puede usar simplemente para aplicación *in vivo*, pero igualmente también para cualquier tipo de uso *ex vivo* y/o *in vitro*. A modo de ejemplo, también se puede usar para activar células inmunitarias *in vivo*, *ex vivo* E *in vitro*.

A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden usarse en cualquier procedimiento que soporte la generación y/o amplificación de células inmunitarias *ex vivo* y/o *in vitro*, en particular, pero no necesariamente para su uso posterior en una terapia celular adoptiva (TCA). Para ACT se pueden usar preferentemente linfocitos T específicos de antígeno. Tales procedimientos también pueden proporcionar CD activadas que pueden ser útiles opcionalmente para los enfoques de vacunación de CD.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento *in vitro* o *ex vivo* para la producción de células inmunitarias activadas que comprende las etapas de:

- (i) proporcionar células inmunitarias;
- (ii) contactar las celdas de la etapa (i) con:

- (a) al menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, y opcionalmente
- (b) uno o más agentes estimulantes adicionales que activan dichas células inmunitarias; y

- (iii) cultivar las células de la etapa (ii) en condiciones adecuadas para mantener la viabilidad de dichas células.

En este aspecto relativo a dicho procedimiento, las definiciones expuestas con detalle anteriormente también se aplican *mutatis mutandis*.

El procedimiento se realiza *ex vivo* y/o *in vitro*, es decir, es un procedimiento *ex vivo* y/o *in vitro*. Por lo tanto, en el contexto de este aspecto relativo a dicho procedimiento., las células inmunitarias se activan preferentemente fuera de un ser vivo, en particular fuera de un paciente.

Preferentemente, las células inmunitarias (por ejemplo, linfocitos T y/o células asesinas naturales) son células inmunitarias maduras. Dichas células (en particular los linfocitos T) pueden ser células CD4+ y/o CD8+. Las células inmunitarias pueden obtenerse de cualquier fuente adecuada para estefin. De manera alternativa o adicional, las células también pueden ser linfocitos B tales como, por ejemplo, linfocitos B CD19 +. El experto en la materia conoce varias formas de obtener tales células inmunitarias. A modo de ejemplo, se pueden obtener células inmunitarias maduras a partir de una muestra de sangre (por ejemplo, una preservación de sangre almacenada o sangre fresca). Después, las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se pueden obtener a modo de ejemplo de la capa leucocitaria después de la centrifugación de una muestra de sangre y, opcionalmente, se pueden aislar/purificar más, a modo de ejemplo, mediante el marcaje de marcadores de superficie específicos de tipo celular con anticuerpos marcados con fluorescencia seguidos de clasificación celular activada por fluorescencia (citometría de flujo) o mediante el marcaje de marcadores de superficie específicos de tipo celular con anticuerpos marcados con esferas metálicas seguido de extracción magnética de las células deseadas. Como alternativa, las células inmunitarias maduras también se pueden obtener a partir de cultivos celulares. Las formas de obtener una capa leucocitaria y de aislar y purificar más las células se ilustran en la siguiente sección de ejemplo. Las células inmunitarias (maduras) también están disponibles comercialmente.

Como alternativa, se pueden usar células inmunitarias inmaduras o sus precursores y madurar en una etapa intermedia por medios bien conocidos de suplementación con las respectivas citocinas y factores de crecimiento.

Las células inmunitarias se ponen en contacto posteriormente con al menos un compuesto de la presente invención y opcionalmente uno o más agentes estimulantes adicionales que activan células inmunitarias. El experto en la materia notará inmediatamente que estos compuestos y agentes pueden agregarse a las células en cualquier tipo de solución o medio adecuado para las células. A modo de ejemplo, dicha solución o medio también puede comprender ingredientes definidos en el contexto de una composición farmacéutica anterior. Un agente estimulante adicional que activa las células asesinas inmunes puede entenderse en el sentido más amplio como se ha definido anteriormente. Opcionalmente, el agente adicional puede administrarse concomitantemente, previamente o posteriormente con uno o más compuestos de la presente invención. Las células pueden ponerse en contacto con el compuesto o compuestos y/o agente o agentes durante menos de 30 minutos, al menos 30 minutos, al menos 1 hora, durante al menos 2 horas, durante al menos 5 horas, durante al menos 12 horas, durante al menos 1 día o más.

Posterior o concomitante con el contacto de las células con el compuesto o compuestos y/o agente o agentes opcionales (etapa (ii)), las células se cultivan en condiciones adecuadas para mantener la viabilidad de dichas células (etapa (iii)). Por lo tanto, las etapas (ii) y (iii) se pueden realizar como una etapa (simultáneamente) o dos etapas separadas (posteriormente) o con una superposición parcialmente temporal. Normalmente, las células se cultivan en un medio de cultivo celular adecuado (por ejemplo, X-Vivo 15) optimizado para permitir el cultivo celular en ausencia de FCS RPMI 1640) opcionalmente suplementado con suero de ternera fetal (FCS) al 5 % de CO₂ y una temperatura de 30 °C-39 °C, preferentemente (aproximadamente) 37° C. Preferentemente, las células se cultivan durante al menos

1 hora, durante al menos 2 horas, durante al menos 5 horas, durante al menos 12 horas, durante al menos 1 día o por lo menos 3 días.

Como resultado del procedimiento de la presente invención, se pueden obtener células inmunitarias activadas (por ejemplo, linfocitos T y/o células asesinas naturales).

5 Estas células inmunitarias activadas pueden aislarse opcionalmente por cualquier medio conocido en la técnica (etapa opcional (iv)). Opcionalmente, como una etapa más (v), las células inmunitarias activadas pueden administrarse posteriormente a un paciente que lo necesite. Como alternativa, las células inmunitarias activadas aisladas obtenidas de la etapa (iv) o las células de la etapa (iii) también pueden almacenarse y/o conservarse (por ejemplo, dispersarse en un medio que contiene DMSO y almacenarse a -80 °C). Como alternativa, las células inmunitarias activadas aisladas de la etapa (iv) o las células de la etapa (iii) se pueden usar para cualquier otro fin *in vitro* y/o *in vivo*. A modo de ejemplo, tales células inmunitarias activadas pueden usarse para fines de investigación destinados a investigar más a fondo las células inmunitarias activadas (en particular, los linfocitos T activadas y/o las células asesinas naturales).

15 A modo de ejemplo, las células inmunitarias activadas (en particular, los linfocitos T activados y/o las células asesinas naturales) pueden utilizarse para la producción de citocinas secretadas por las células. Después, una etapa adicional (iv) es el cultivo de las células hasta que el nivel o niveles de la citocina o citocinas deseadas secretadas en el medio alcance el nivel deseado, seguido de la etapa (v) de aislamiento y, opcionalmente purificar la citocina o citocinas deseadas. El aislamiento y la purificación opcional de citocinas se pueden realizar por cualquier medio conocido en la técnica tal como, por ejemplo, medios cromatográficos. Opcionalmente, dicha citocina o citocinas pueden almacenarse y/o conservarse posteriormente (por ejemplo, congeladas, secadas o liofilizadas).

20 Adicionalmente, un compuesto de la presente invención puede usarse adicionalmente como una herramienta de investigación para investigar la activación de células inmunitarias con más detalle.

La invención se explica adicionalmente por los siguientes ejemplos, que pretenden ilustrar, pero no limitan el alcance de la presente invención.

25 **Ejemplos**

Abreviaturas

Las entidades químicas, las composiciones y los procedimientos descritos en este documento se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

30 Como se usa en el presente documento, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene un significado generalmente aceptado.

Tabla 1. Abreviaturas

7-AAD	7-Aminoactinomicina D
CFSE	succinimidil éster de carboxifluoresceína
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropil-N-etilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
equiv.	Equivalente
ES	pulverización de electrones
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	Etanol
G	Gramo
h	Hora
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
HBTU	Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IPA	Isopropanol

LPS	Lipopolisacárido
MACS	Clasificación de células magnéticas
mCPBA	ácido meta-cloroperóxibenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MHz	Megahercio
min	Minuto
NK	Linfocito citolítico natural
PBMC	Células mononucleares de sangre periférica
PC5/PC7	Ficoeritrina-Cy5/Ficoeritrina-Cy7
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
TA	temperatura ambiente
tr	tiempo de retención
sat.	Saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
TCR	Receptor de células T
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TEA	N,N,N-trietilamina
THF	tetrahidrofurano
T3P®	Solución de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinane-2,4,6-trióxido
UV	Ultravioleta
Vol	Volumen
TS	Tipo silvestre

Detalles experimentales generales

Los reactivos y disolventes comercialmente disponibles (de calidad para HPLC) se usaron sin purificación adicional. Los espectros de RMN ^1H se registraron en un espectrómetro Bruker DRX de 500 MHz o en un espectrómetro Bruker DPX de 250 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance de 300 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance de 400 MHz en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) están en partes por millón. Los compuestos se purificaron por cromatografía ultrarrápida en columna en sílice de fase normal en sistemas Biotage Isolera utilizando el cartucho SNAP y el gradiente apropiados. Como alternativa, los compuestos se purificaron en fase inversa utilizando sistemas Biotage Isolera con el cartucho SNAP C18 apropiado y el eluyente de fase inversa o mediante HPLC preparativa (si se indica lo contrario).

La HPLC-EM analítica (METCR1278 GENERIC 3.5 Minutes) se realizó en los sistemas Shimadzu LCMS-2010EV utilizando columnas Atlantis dC18 de fase inversa (3 μm , 2,1 X 50 mm), a una temperatura de columna de 40 °C, gradiente 5-100 % de B (A = agua/0,1 % de ácido fórmico, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %) durante 2,5 minutos, luego 100 % de B durante 0,2 minutos, volumen de inyección 3 μl , flujo = 1,0 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando un detector de matriz de diodos fotográficos SPD-M20A. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 exploraciones por segundo utilizando un LCMS2010EV. Los datos se integraron y se notificaron utilizando el software Shimadzu LCMS-Solutions y PsiPort.

Como alternativa, la HPLC-EM analítica (MET-LCMS (MUX) -A-008) es METCR1278 Genérico 3,5 minutos realizado en un sistema de HPLC 1525 de Waters usando el detector de longitud de onda dual Waters 2488 y el sistema Waters LCT MUX.

La HPLC-EM analítica (METCR1673 GENERIC 2 minutos) se realizó en los sistemas Shimadzu LCMS-2010EV utilizando Supelco Ascentis Express de fase inversa (2,7 μm , 2,1 X 30 mm), a una temperatura de columna de 40 °C, gradiente 5-100 % de B (A = agua/0,1 % de ácido fórmico, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %) durante 1,5 minutos, luego 100 % de B durante 0,1 minutos, volumen de inyección 3 μl , flujo = 1,0 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando un detector de matriz de diodos fotográficos SPD-M20A. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo m/z 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2 exploraciones por segundo utilizando un LCMS2010EV. Los datos se integraron y se notificaron utilizando el software Shimadzu LCMS-Solutions y PsiPort.

Como alternativa, (METCR1416 GENERIC 7 MINUTOS) HPLC-EM analítica en sistemas Shimadzu LCMS-2010EV que utilizan columnas Water Atlantis dC18 de fase inversa (3 μm , 2,1 X 100 mm), a una temperatura de columna de 40 °C, gradiente 5-100 % de B (A = agua/0,1 % de ácido fórmico, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %) durante 5,0 minutos, luego 100 % de B durante 0,4 minutos, Volumen de inyección 3 μl , flujo = 0,6 ml/minuto. Los espectros UV

se registraron a 215 nm utilizando un detector de matriz de diodos fotográficos SPD-M20A. Los espectros de masas se obtuvieron en el rango m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 exploraciones por segundo utilizando aLCMS2010EV. Los datos se integraron y se notificaron utilizando el software Shimadzu LCMS-Solutions y PsiPort.

5 Como alternativa, (METCR1410 GENERIC 1.7 MINUTOS) HPLC-EM analítica en sistemas Shimadzu LCMS-2010EV utilizando columnas Kinetex Core shell C18 de fase inversa (5 µm, 2.1 X 50 mm), a una temperatura de columna de 40 ° C, gradiente 5-100 % de B (A = agua/0,1 % de ácido fórmico, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %) durante 1,2 minutos, luego 100 % de B durante 0,1 minutos, Volumen de inyección 3 µl, flujo = 1,2 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando un detector de matriz de diodos fotográficos SPD-M20A. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo m/z 130 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 exploraciones por segundo utilizando aLCMS2010EV. Los datos se integraron y se notificaron utilizando el software Shimadzu LCMS-Solutions y PsiPort.

10 Como alternativa, (MET-uHPLC-AB-101) HPLC-EM analítica se realizó en un sistema de UPLC Acquity de Waters con detectores de PDA y ELS de Waters usando una columna Phenomenex Kinetex-XB C-18, (1,7 µm, 2,1 mm x 100 mm) a una temperatura de columna de 40 °C, gradiente 5-100 % de B (A = agua/0,1 % de ácido fórmico; B = acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico) durante 5,3 minutos, luego 100 % de B durante 0,5 minutos, caudal = 0,6 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando una matriz de diodos fotográficos Waters Acquity. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 5 exploraciones por segundo utilizando un Waters SQD. Los datos se integraron y se informaron utilizando Waters MassLynx y OpenLynxsoftware. Como alternativa, (MET-CR1600) HPLC-EM analítica se realizó en un sistema Agilent G1312A con detectores PDA y ELS de Waters usando una columna Phenomenex Gemini-NX C-18, (3,0 µm, 2,0 mm x 100 mm) a una temperatura de columna de 50 °C, gradiente 5-100 % de B (A = bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10 con solución de hidróxido de amonio; B = acetonitrilo) durante 5,5 minutos, luego 100 % de B durante 0,4 minutos, caudal = 0,5 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando una matriz de diodos fotográficos Waters 2996. Los espectros de masas se obtuvieron en el rango m/z 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 5 exploraciones por segundo utilizando un Waters ZQ. Los datos se integraron y se informaron utilizando Waters MassLynx y OpenLynxsoftware.

15 Como alternativa, (MET-CR0990) HPLC-EM analítica se realizó en un sistema Agilent G1312A con detectores PDA y ELS de Waters usando una columna Phenomenex Gemini-NX C-18, (3,0 µm, 2,0 mm x 50 mm) a una temperatura de columna de 60 °C, gradiente 1-100 % de B (A = bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10 con solución de hidróxido de amonio; B = acetonitrilo) durante 1,80 minutos, luego 100 % de B durante 0,3 minutos, caudal = 1 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando una matriz de diodos fotográficos Waters 2996. Los espectros de masas se obtuvieron en el rango m/z 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 5 exploraciones por segundo utilizando un Waters ZQ. Los datos se integraron y se informaron utilizando Waters MassLynx y OpenLynxsoftware.

20 Como alternativa, (METUPLCMS-A-004) HPLC-EM analítica se realizó en un sistema de UPLC Acquity de Waters con Waters PDA y 3100 MS utilizando un Acquity UPLC BEH C18 (1,7 µm, 2,1 mm X 50 mm) a una temperatura de la columna de temperatura ambiente, gradiente 5-100 % de B (A = agua: acetonitrilo (9:1, con 0,1 % de ácido fórmico); B = acetonitrilo: agua (9:1, con 0,1 % de ácido fórmico) durante 1,5 minutos, luego 100 % de B durante 0,2 minutos, volumen de inyección 4 µl, flujo = 0,7 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando una matriz de diodos fotográficos Waters Acquity. Los espectros de masas se obtuvieron en el rango m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 5 exploraciones por segundo. Los datos se integraron y se informaron utilizando Waters MassLynx y OpenLynxsoftware.

25 Como alternativa, (MET-UPLCMS-A-006) HPLC-EM analítica se realizó en un sistema de UPLC Acquity de Waters con detectores de PDA y ELS de Waters usando un Acquity UPLC HSS T3, (1,8 µm, 2,1 mm x 100 mm) a una temperatura de columna de 40 °C, gradiente 5-100 % de B (A = agua: acetonitrilo (9:1, con 0,1 % de ácido fórmico); B = acetonitrilo: agua (9:1, con 0,1 % de ácido fórmico) durante más de 5,3 minutos, luego 100 % de B durante 0,5 minutos, caudal = 0,6 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando una matriz de diodos fotográficos Waters Acquity. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo m/z 150 a 800 a una velocidad de muestreo de 5 exploraciones por segundo utilizando un espectrómetro Waters 3100. Los datos se integraron y se informaron utilizando Waters MassLynx y OpenLynxsoftware.

30 Como alternativa, (MET-UPLCMS-B-007) HPLC-EM analítica se realizó en un sistema de UPLC Acquity de Waters con detectores de PDA y ELS de Waters usando un Acquity UPLC BEH C18, (1,7 µm, 2,1 mm x 100 mm) a una temperatura de columna de 40 °C, gradiente 5-100 % de B (A = bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10; B = acetonitrilo y bicarbonato de amonio 2 mM tamponado a pH 10 (95:5) durante 5,30 minutos, luego 100 % de B durante 0,5 minutos, flujo = 0,6 ml. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando una matriz de diodos fotográficos Waters Acquity. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo m/z 150 a 800 a una velocidad de muestreo de 5 exploraciones por segundo utilizando un espectrómetro Waters 3100. Los datos se integraron y se informaron utilizando Waters MassLynx y OpenLynxsoftware.

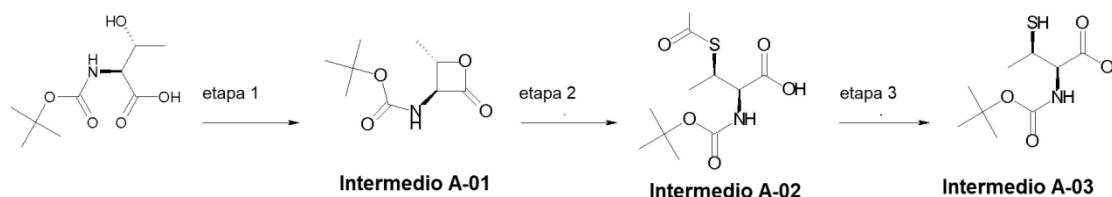
35 Como alternativa, (METCR1981 hidrófobo 3 minutos) HPLC-EM analítica en sistemas LCMS-2010EV de Shimadzu que utilizan columnas Symmetryshield RP8 de aguas de fase inversa (3,5 µm, 2,1 X 50 mm), a una temperatura de columna de 40 °C, gradiente 5-100 % de B (A = agua/0,1 % de ácido fórmico, B = acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico)

durante 2,2 minutos, el 100 % de B durante 0,5 minutos, Volumen de inyección 3 µl, flujo = 1 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando un detector de matriz de diodos fotográficos SPD-M20A. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo m/z 130 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 exploraciones por segundo utilizando aLCMS2010EV. Los datos se integraron y se notificaron utilizando el software Shimadzu LCMS-Solutions y PsiPort.

Todos los compuestos mostraron una pureza > 95 % según lo determinado por estos procedimientos, a menos que se indique lo contrario.

Los nombres de los compuestos se generaron utilizando el software ChemAxon: Función JUPUIM IUPACName instantánea.

10 Síntesis de intermedios/bloques de construcción sintéticos Síntesis del intermedio A-03



Los Intermedios A-01, A-02 y A03 se sintetizaron mediante la adaptación de un procedimiento descrito por R. Breitschuh, D. Seebach Synthesis, 1992, 1-2, 83-89.

Etapas 1: Síntesis de N-[(2S,3S)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]carbamato de *tert*-butilo (intermedio A-01)

15 Se añadieron Et₃N (2,67 ml, 19,16 mmol) seguido de HBTU (3,63 g, 9,68 mmol) a una solución de ácido (2S,3S)-2-
 {{{*tert*-butoxi}carbonil]amino}-3-hidroxi-butanoico (2 g, 4,79 mmol) en DCM anhidro (100 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: heptanos, EtOAc al 0-40 %) para proporcionar 630 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 65 % y pureza satisfactoria por RMN (>95 %)

20 RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,68 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 8,0, 4,3 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapas 2: ácido (2R,3R)-3-(acetilsulfanil)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil]-amino}butanoico (intermedio A-02)

25 Se disolvió el Intermedio A-01 (95 %, 430 mg, 2,03 mmol) en DMF anhidra (14 ml), se añadió etanotioato potásico (348 mg, 3,05 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA en nitrógeno (salida de gas lavada a través de lejía acuosa) durante 18 h. Se añadió etanotioato potásico adicional (347,78 mg, 3,05 mmol y 1,5 equiv.) y la agitación se continuó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 N (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (15 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración a presión reducida proporcionó 673 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco con una pureza de UV del 97 % y rendimiento cuantitativo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr=1,12 min, M/Z (ES-)= 276 [M-H⁺], UV al 97 %

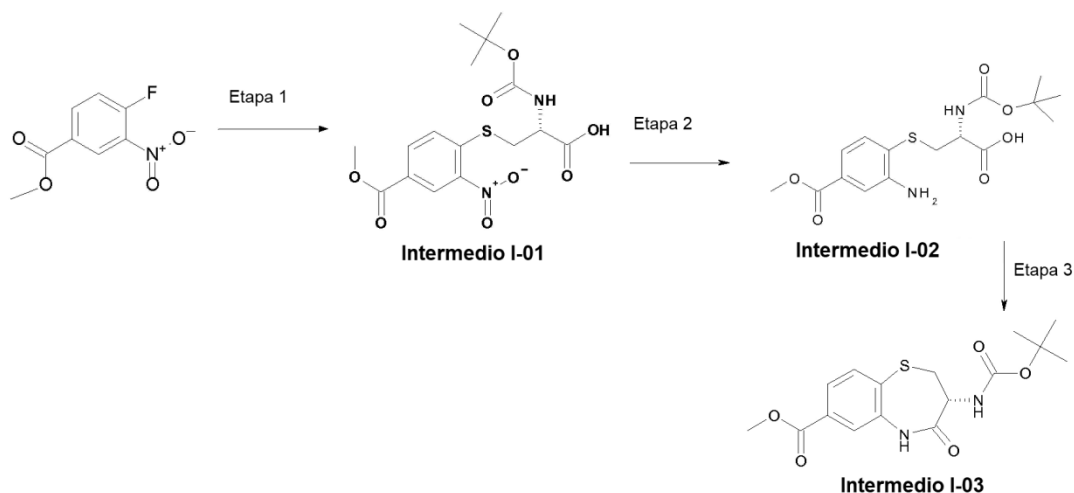
30 RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 8,1,5,5 Hz, 1H), 3,93 - 3,67 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

Etapas 3: Síntesis del ácido (2R,3R)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-3-sulfanilbutanoico (intermedio A-03)

35 Se añadió LiOH acuoso 1 M • H₂O (12 ml) a una solución del intermedio A-02 (673 mg, 2,08 mmol) en MeOH (27 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (13 ml) a la mezcla de reacción y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo acuoso se lavó con Et₂O (10 ml) y después el pH se ajustó hasta un pH 1 con una solución acuosa 1 M de HCl. La capa acuosa básica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 526 mg del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo a una pureza de UV al 80 % con un rendimiento del 87 %, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr=1,09 min, M/Z (ES-)= 234 [M-H⁺], UV al 80 %

Síntesis del Intermedio I-03



La ruta sintética se realizó mediante la adaptación del procedimiento descrito en E. Ayrál y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 1386-1391.

5 Etapa 1: Síntesis del ácido (2R)-2-(((tert-butoxi)carbonil)amino)-3-((4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil)sulfanil)propanoico (intermedio I-01)

Se disolvió 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (15 g, 75,33 mmol) en 300 ml de EtOH. Se añadió *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-cisteína (15,15 g, 68,48 mmol) en una porción, seguido de una solución de NaHCO₃ (12,6 g, 150,6 mmol) en agua (75 ml). La suspensión de color amarillo brillante se agitó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con Et₂O (3 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 29,36 g del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 86,7 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos tr = 3,15 min, M/Z (ES-)= 399 [M-H+], 81 %

RMN: RMN 1H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

20 Etapa 2: Síntesis del ácido (2R)-3-((2-amino-4-(metoxicarbonil)fenil)sulfanil)-2-(((tert-butoxi)carbonil)amino)propanoico (intermedio I-02)

Se añadió HCl 1 M (6,5 ml, 6,53 mmol, 0,1 equiv.) al intermedio I-01 (89 %, 29,4 g, 65,26 mmol, 1 equiv.) disuelto en 60/1 de EtOH/agua (610 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C, después se añadió hierro (36,44 g, 652,6 mmol, 10 equiv.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite®. El Celite® se lavó con EtOH (4x400 ml). Los filtrados se combinaron y se concentraron hasta 400 ml. La solución oscura se filtró una vez más a través de Celite y se enjuagó con EtOH (4x300 ml). Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 24,9 g del producto deseado en forma de un sólido oscuro con un rendimiento del 80 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr=1,71 min, M/Z (ES+)= 393 [M+Na+], UV al 71 %

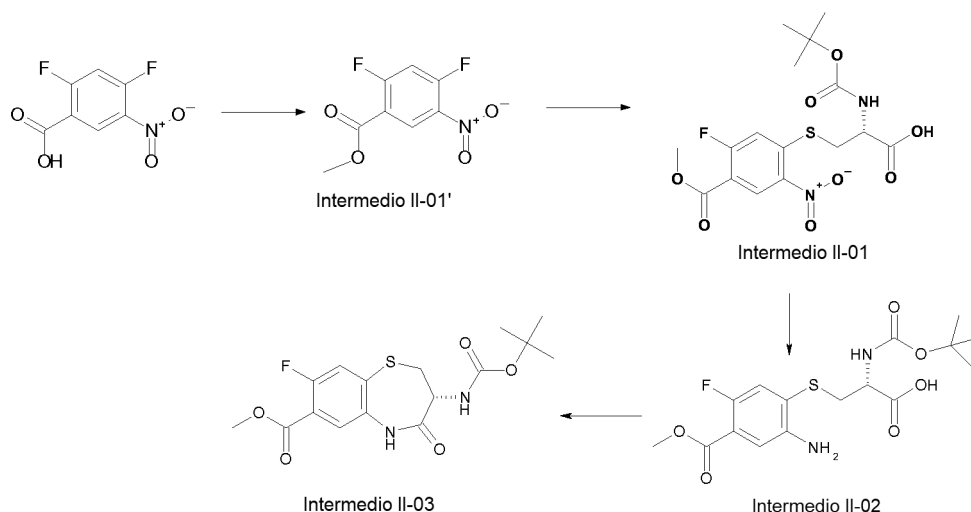
25 Etapa 3: Síntesis de (3R)-3-(((tert-butoxi)carbonil)amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (intermedio I-03)

Se añadió NaHCO₃ (22,0 g, 262,16 mmol, 5 equiv.) seguido de PyBOP (30,0 g, 57,68 mmol, 1,1 equiv.) al intermedio I-02 (78 %, 24,9 g, 52,43 mmol, 1 equiv.) en DMF anhidra (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (500 ml) y la suspensión se lavó con NaOH 1 N (200 ml). La emulsión resultante se filtró a través de un embudo de sinterización y el residuo se enjuagó con DCM (2x150 ml). Los filtrados se combinaron y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (2x100 ml), solución al 1 % de ácido cítrico (100 ml) después salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración a presión reducida proporcionó el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyente: DCM y MeOH al 0-0,1 %) seguido de trituración en Et₂O proporcionó 9,9 g del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 48 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos: tr = 1,91 min, M/Z (ES+)= 375 [M+Na+], UV al 91 %

RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 3,01 (t, J = 11,38 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 6,27, 10,90 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,42 - 4,52 (m, 1H), 5,58 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 2H), 7,76 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,61, 8,03 Hz, 1H)

Síntesis del Intermedio II-03



Etapa 1: Síntesis de 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (intermedio 11-01')

Se disolvió ácido 2,4-difluoro-5-nitrobenzoico (25,00 g, 123 mmol) en MeOH (300 ml). Se añadió ácido sulfúrico (0,7 ml, 12,3 mmol, 0,1 equiv.) gota a gota. La reacción se calentó a 65 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 25,21 g del producto deseado en forma de un sólido de color pardo claro. Rendimiento: 93 % en pureza del 99 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr=1,14 min, M/Z (ES+) sin ionización, 99 %;

RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 - 8,58 (m, 1H), 7,90 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis del ácido (2R)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-3-[[5-fluoro-4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]sulfanil]propanoico (intermedio II-01)

A una solución en agitación de intermedio II-01' (99 %, 24 g, 110 mmol, 1,01 equiv.) y N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-cisteína (95 %, 5,500 g, 24 mmol, 1 equiv.) en DCE (700 ml) se le añadió DIPEA (30,55 ml, 219 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a agua (400 ml) y DCM (200 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl 1 N. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de una espuma de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento 45,90 g, 81 % en una pureza del 81 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr=1,28 min, M/Z (ES+) 441 [M+Na+], UV al 81 %

RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 11,33 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,77 - 4,68 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,43 (dt, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 3: Síntesis del ácido (2R)-3-[[2-amino-5-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfanil]-2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]propanoico (intermedio II-02)

Se disolvió el Intermedio II-01 (81 %, 45 g, 87 mmol) en EtOH (600 ml) y agua (100 ml). Se añadió HCl 1 M (8,71 ml, 8,7 mmol, 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Se añadió hierro (34,06 g, 610 mmol) a la mezcla de reacción caliente y agitada. Se continuó calentando a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de Celite®. La torta de filtro se lavó con EtOAc (400 ml x 2), se filtró una vez más a través de Celite® y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color negro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento 50 g, cuantitativo asumido (que contenía trazas de hierro) con una pureza del 85 % (por CLEM).

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos: tr = 1,24, M/Z (ES-) = 387 [M-H+], UV al 85 %

Etapa 4: Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (intermedio II-03)

Procedimiento A:

Se disolvieron el Intermedio II-02 (85 %, 40 g, 87,54 mmol) y DIPEA (54,69 ml, 306 mmol, 3,5 equiv.) en DMF (600 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió HATU (49,93 g, 131 mmol, 1,5 equiv.) en porciones durante 20 minutos, dejando que la reacción se calentara a TA, que después se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo: IPA (2:1) (600 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (200 ml), seguido de salmuera (200 ml). Las capas acuosas se extrajeron de nuevo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para producir el producto en bruto en forma de un aceite

de color pardo oscuro (95 g), que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (eluyente: EtOAc: heptano) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento 11,2 g, 28 % con una pureza del 85 %

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos: tr = 1,24 min, M/Z (ES-) = 369 [M-H⁺], UV al 85 %;

5 RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,71 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,03 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

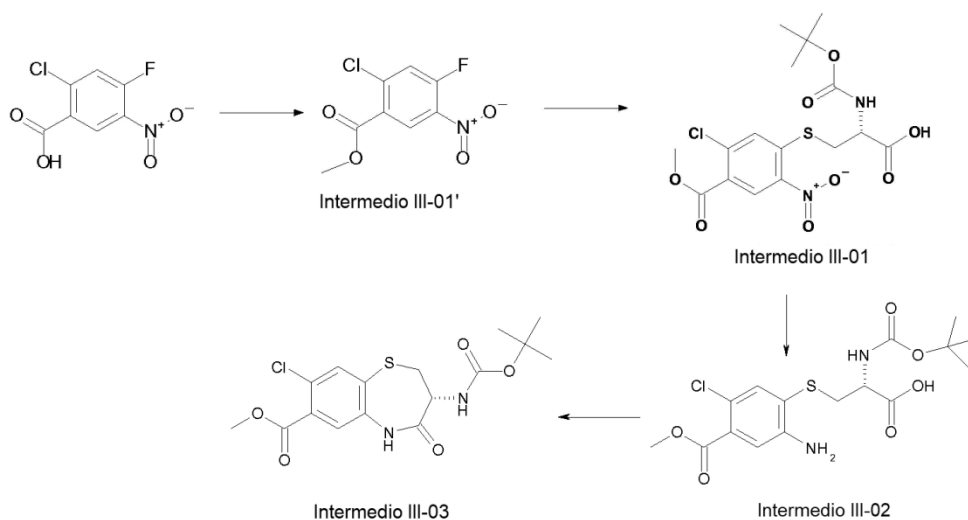
Procedimiento B:

A una suspensión del intermedio II-02 (69 %, 8 g, 14 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron DIPEA (6,19 ml, 35,5 mmol) y solución al 50 % de T3P® en EtOAc (16,75 ml, 28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se interrumpió con agua (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc: heptano) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento 4,16 g, 67 % con una pureza del 86 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 2 minutos: tr = 1,1 min, M/Z (ES-) = 369 [M-H⁺], UV al 86 %;

15 RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 7,70 - 7,54 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,21 - 4,02 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (dd, J = 11,2, 6,4 Hz, 1H), 3,17 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H).

Síntesis del Intermedio III-03



Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (intermedio III -01')

20 A una solución en agitación de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoico (9,93 g, 45,23 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió ácido sulfúrico (2,5 ml, 46,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 4 h, se añadieron tamices moleculares y la reacción se agitó a 65 °C durante un adicional de 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite ® para retirar tamices, después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (200 ml), se lavó con agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (4x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2x 150 ml) y salmuera (150 ml), y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7,12 g del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 67 % y con una pureza del 99 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min tr=1,09 min, M/Z (ES+) sin ionización, 99 %;

25 RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 8,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

30 **Etapa 2: Síntesis del ácido (2R)-2-[[[terc-butoxi]carbonil]amino]-3-[[5-cloro-4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]sulfanil]propanoico (intermedio III-01)**

A una solución en agitación del intermedio MI-01' (99,5 %, 2 g, 8,52 mmol) y N,N-dietiletanamina (2,46 ml, 17,65 mmol) en DCE (25 ml) se le añadió en porciones N-(terc-butoxicarbonil)-L-cisteína (1,98 g, 8,95 mmol). La reacción exotérmica hizo que la temperatura interna aumentara a ~30 °C. La reacción se agitó durante un adicional de 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (3x 20 ml), solución acuosa 1 M de HCl (2x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,5 g del producto en bruto en forma de una espuma de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional con un rendimiento del 85 % y con una pureza del 90 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min tr=1,17 min, M/Z (ES+) 433/435 [M+H⁺], UV al 94 %

40 RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 8,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,70 - 3,55 (m, 1H), 3,49 - 3,32 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 3: Síntesis del ácido (2R)-3-[[2-amino-5-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfanil]-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]propanoico (intermedio III -02)

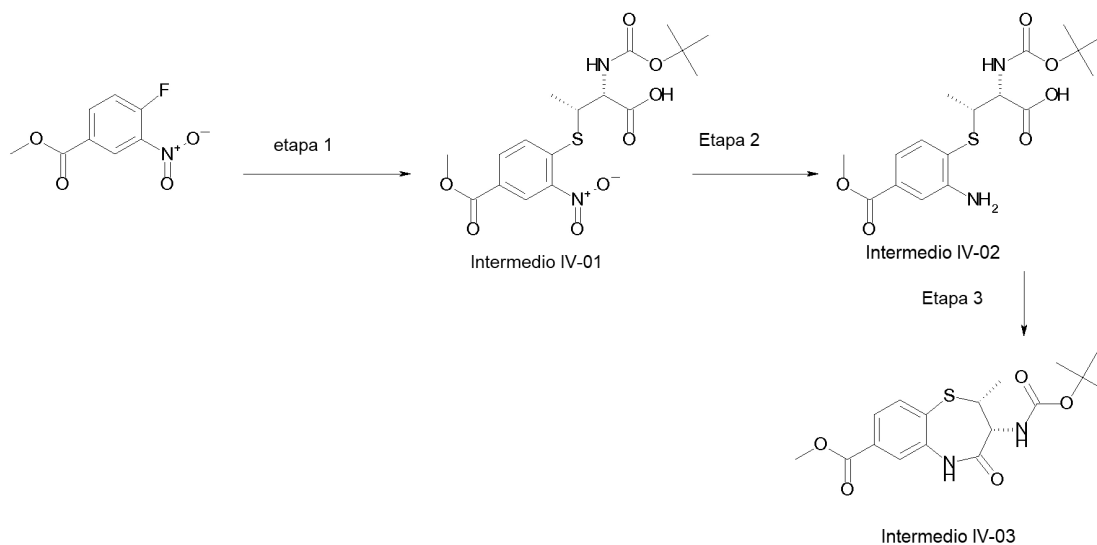
Se disolvió el Intermedio III -01 (3,5 g, 8,05 mmol) en EtOH (100 ml) y agua (25 ml). Se añadió una solución acuosa 1 M de HCl (0,8 ml, 0,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Se añadió hierro (900 mg, 16,12 mmol) a la mezcla de reacción caliente y agitada. Se continuó calentando a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 70 °C y se trató con hierro adicional (500 mg, 8,95 mmol), después se continuó calentando a 80 °C durante 6,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La torta de filtro se lavó con EtOAc (50 ml x 2), y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo oscuro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento 3,49 g, cuantitativo asumido (que contenía trazas de hierro) con una pureza del 89 % (por CLEM).

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr = 1,07, M/Z (ES+) = 304,95 [M-Boc+H+], 348,8 [M-tBu+H+], UV al 89 %

Etapa 4: Síntesis de (3R)-3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-8-cloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (intermedio III -03)

A una solución en agitación del intermedio III-02 (89 %, 3,49 g, 7,67 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron DIPEA (3,4 ml, 19,18 mmol) y una solución al 50 % de T3P® en EtOAc (9,1 ml, 15,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo en DCM (3x 30 ml), se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptanos, EtOAc al 0-100 %) para proporcionar 2,44 g del producto deseado en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 79 % y con una pureza del 96 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min: tr = 1,12 min, M/Z (ES+) = 330,9/332,7 [M-tBu+H+], UV al 97 %
 RMN 1H: (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,46 (dt, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (dd, J = 10,9, 6,2 Hz, 1H), 3,01 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis del Intermedio IV-03**Etapa 1: Síntesis del ácido (2R,3R)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-3-[[4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]sulfanil]butanoico (intermedio IV-01)**

Se disolvió el Intermedio A-03 (526 mg, 2,01 mmol) en MeCN (12 ml) y se añadió DIPEA (0,56 ml, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 min antes de añadir 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (361 mg, 1,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA antes de la adición de HCl acuoso 2 M (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar 756 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo con una pureza UV del 80 % y con un rendimiento del 72,5 %, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr = 1,31 min, M/Z (ES+) 437 [M+Na+], 80 %
 RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,27 - 8,10 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,43 - 1,32 (m, 12H).

Etapa 2: Síntesis del ácido (2R,3R)-3-[[2-amino-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfanil]-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]butanoico (intermedio IV-02)

Se disolvió el Intermedio IV-01 (80 %, 1,04 g, 2,09 mmol) en una mezcla de EtOH (20 ml) y agua (2 ml). Se añadió HCl 1 N (0,2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Se añadió hierro (586 mg, 10,44 mmol) a la mezcla de reacción caliente y agitada. La mezcla de reacción oscura se agitó a 80 °C durante 2,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x 100 ml), seguido de mEtOH (1x 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 1,29 g del producto deseado en forma de un sólido de color negro con una pureza de UV al 72 % (que contenía residuos de hierro), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos: tr = 1,65 min, M/Z (ES-) 383 [M-H+], UV al 72 %;

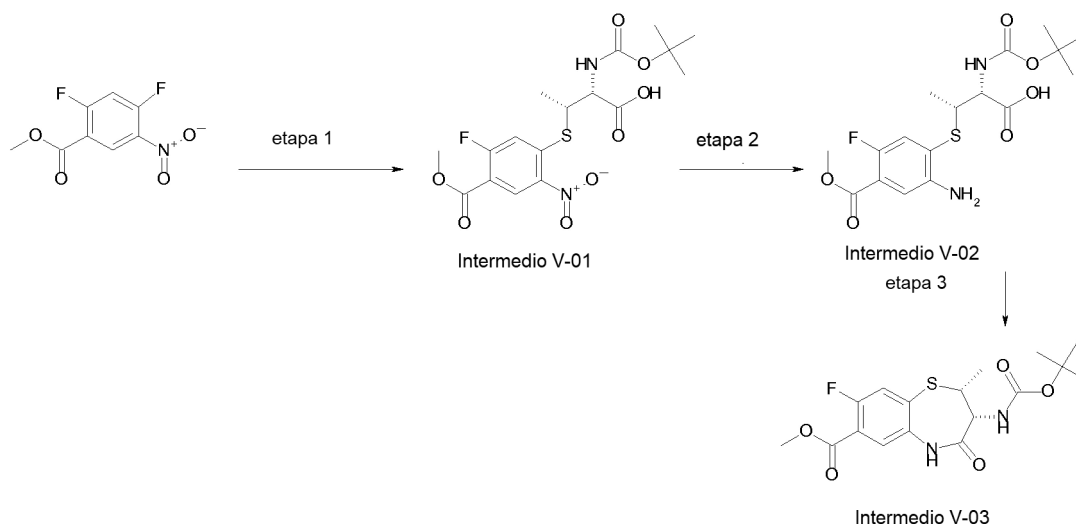
Etapa 3: Síntesis de (2R,3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (intermedio IV-03)

Se disolvieron el Intermedio IV-02 (72 %, 1035 mg, 1,94 mmol) y DIPEA (0,338 ml, 1,94 mmol) en DMF (20 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió HATU (811 mg, 2,13 mmol) en porciones. La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaOH 1 N (50 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (50 ml) y salmuera (50 ml). Ambas capas acuosas (ácida y básica) se volvieron a extraer de manera separada con mezcla de IPA / cloroformo (1/1). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluyente: heptanos, EtOAc al 0-50 %) para proporcionar 341 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo con una pureza de UV al 97 % con un rendimiento del 47 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr = 1,32 min, M/Z (ES-) 365 [M-H+], UV al 97 %

RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 7,87 - 7,56 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 8,0, 5,3 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,37 - 1,21 (m, 12H)

Síntesis del Intermedio V-03



Etapa 1: Síntesis del ácido (2R,3R)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-3-[[5-fluoro-4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]sulfanil]butanoico (intermedio V-01)

El Intermedio A-03 (466 mg, 1,78 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (30 ml). Después, se añadió DIPEA (0,50 ml, 3,57 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 min antes de añadir 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (387 mg, 1,78 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 22 h, antes de repartirse entre DCM (40 ml) y agua (40 ml). El pH se ajustó a pH=1 mediante la adición de HCl acuoso 1 M. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 767 mg de un aceite de color amarillo con una pureza de UV al 55 % y un rendimiento del 55 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,5 minutos, tr=1,16 min, M/Z (ES+) 455 [M+Na+], UV al 55 %

RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 13,21 (s, 1H), 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,93 - 3,89 (m, 3H), 1,38 (d, J = 9,4 Hz, 12H)

Etapa 2: Síntesis del ácido (2R, 3R)-3-[[2-amino-5-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfanil]-2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]butanoico (intermedio V-02)

Se disolvió el Intermedio V-01 (55 %, 0,76 g, 0,98 mmol) en EtOH (9 ml) y agua (2 ml). Se añadió HCl 1 N (0,1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Se añadió hierro (381 mg, 6,83 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se filtró a través de Celite® eluyendo con EtOAc (3 x 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 0,69 g de un aceite de color pardo oscuro con una

pureza de UV al 55 % y un rendimiento del 97 %, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
CLEM: METCR1410 Genérico 1,5 minutos tr = 1,10 min, M/Z (ES-) 401 [M-H⁺], UV al 55 %

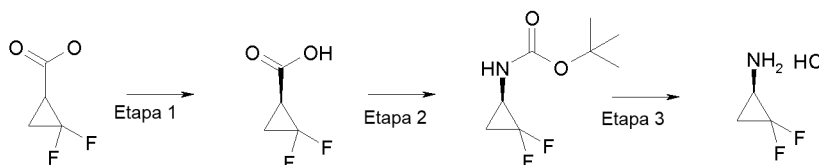
Etapa 3: Síntesis de (2R, 3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-8-fluoro-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (intermedio V-03)

5 Se disolvieron el Intermedio V-02 (55 %, 690 mg, 0,94 mmol) y DIPEA (0,411 ml, 2,36 mmol) en THF (20 ml). Se añadió T3P® al 50 % en EtOAc (1,11 ml, 1,89 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Los extractos se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptanos, EtOAc al 10 %-100 %) para dar 341 mg de un sólido de color amarillo con una pureza de UV al 90 % con un rendimiento del 74 %.

10 CLEM: METCR1410 Genérico 1,5 minutos, tr = 1,26 min, M/Z (ES-) 383 [M-H⁺], UV al 90 %;
RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 8,0, 5,3 Hz, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,41 - 1,22 (m, 12H).

15 Los diaestereoisómeros (2S, 3R) correspondientes del intermedio IV-03 y V-03 pueden sintetizarse usando ácido (2R,3S)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-3-hidroxibutanoico de acuerdo con los procedimientos anteriores.

Síntesis del Intermedio de clorhidrato de (1R)-2,2-difluorociclopropan-1-amina



Etapa 1: Síntesis del ácido (1S)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico

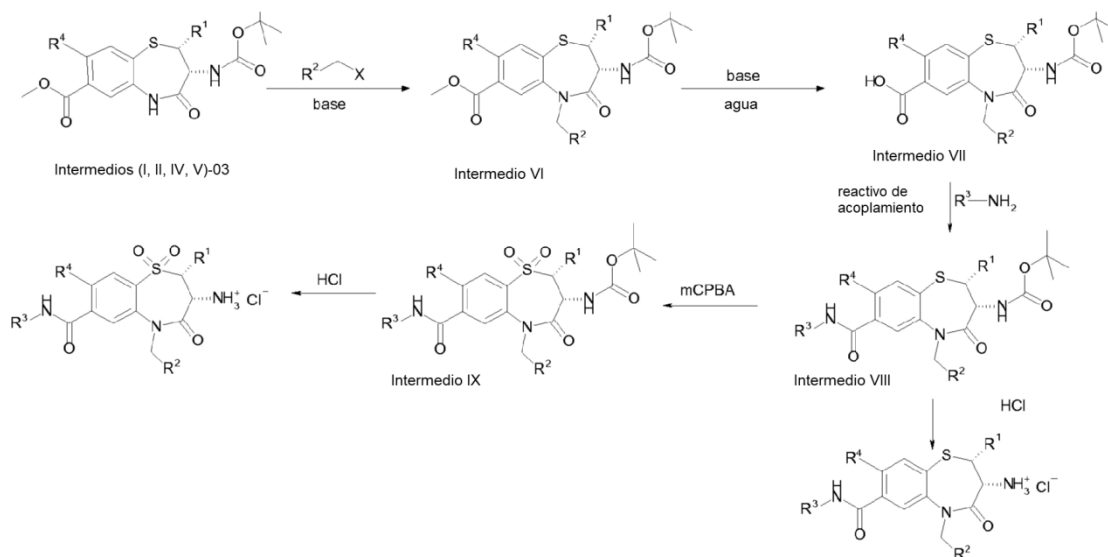
20 A una solución en agitación de ácido 2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico (50 %, 36 g, 147,46 mmol) en MeCN (300 ml) se le añadió (1S)-1-(4-metoxifenil)etan-1-amina (43,55 ml, 147,46 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 h hasta que se produjo la precipitación de un sólido espeso de color blanquecino. El enantiómero (S) deseado del ácido precipita de la solución que forma un conglomerado con (1S)-1-(4-metoxifenil)etan-1-amina y el enantiómero (R) no deseado permanece en solución y puede lavarse durante la filtración (Referencia: WO 2014/170197 A1). El conglomerado precipitado inicial (49 g), se recristalizó en MeCN caliente (x8). El sólido cristalino se aisló por filtración y se enjuagó con MeCN frío. Los 22,8 g de conglomerado se separaron después mediante cartuchos SCX-2 (2x70 g, eluyente MeOH) y las fracciones se concentraron a presión reducida para proporcionar 8,56 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 47,5 % y una pureza del 100 % según se determinó por RMN. RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 9,65 (s, 1H), 2,45 (ddd, J = 12,6, 10,7, 7,8 Hz, 1H), 2,09 (dtd, J = 12,1,7,8, 6,5 Hz, 1H), 1,92 - 1,59 (m, 1H).

30 Etapa 2: Síntesis de N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamato de *tert*-butilo

35 A una solución en agitación de ácido (1S)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico (8,56 g, 70,12 mmol) en tBuOH (100 ml) se le añadió TEA (11,83 ml, 84,15 mmol) seguido de difenilfosforil azida (18,09 ml, 84,15 mmol) a TA. Después, la reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se controló por cromatografía de capa fina (eluyente: heptanos, EtOAc al 10 %, tinción de KMnO₄ R_f 0,27). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (100 g SNAP, eluyente: heptanos, EtOAc al 0-10 %) para proporcionar 8,1 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 60 % y una pureza del 100 % según se determinó por RMN.
RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 4,82 (s, 1H), 3,14 (s, 1H), 1,85 - 1,62 (m, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,34 (td, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H).

40 Etapa 3: Síntesis de clorhidrato de (1R)-2,2-difluorociclopropan-1-amina

45 A una solución en agitación de N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamato de *tert*-butilo (8,1 g, 41,93 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (41,93 ml). La reacción se agitó durante 3 h a TA. El progreso de reacción se controló por cromatografía de capa fina (eluyente: heptanos, EtOAc al 10 %, tinción de desaparición de KMnO₄ de R_f 0,27). El precipitado se aisló por filtración, se enjuagó con 1,4-dioxano y se secó a presión reducida para producir 3,38 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. Con un rendimiento del 62 % y una pureza del 100 % según se determinó por RMN.
RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 2H), 3,52 - 3,32 (m, 1H), 2,21 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,80 (m, 1H).
Procedimientos generales para los derivados de 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina



Procedimiento General 1 (GP1): Síntesis del intermedio VI

5 **Condiciones 1:** A una solución en agitación del intermedio (I-II, IV-V)-03 en DMSO anhidro (20 Vol) se le añadieron K_2CO_3 (3 equiv.), R^2-CH_2-X (1,5 equiv.) (X representa halo o el grupo saliente apropiado) y KI (0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se añadió agua (50 Vol) gota a gota a la mezcla y se enfrió a $0^\circ C$, que formó un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con agua (2 x 50 Vol) y después se lavó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el intermedio VI deseado.

10 **Condiciones 2:** Una suspensión de NaH (60 %, 1,2 equiv.) en THF anhidro (20 Vol.) (o DMF) a $0^\circ C$ se añadió gota a gota a una solución del intermedio (I-II, IV-V)-03 en THF anhidro (10 Vol) (o DMF). La mezcla de reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 20 min, después se añadió lentamente R^2-CH_2-X (1,5 equiv.) (X representa halo o el grupo saliente apropiado). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 Vol). Se añadió DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 15 Vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el intermedio VI deseado.

15 Procedimiento General 2 (GP2): Síntesis del intermedio VII

El Intermedio VI se disolvió en una mezcla de THF/MeOH/agua (10/1/3; 10 Vol). Se añadió hidrato de hidróxido de litio (2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h o hasta la finalización.

20 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 Vol) y se lavó con HCl 2 N (3 Vol). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2x10 Vol) y una mezcla de IPA/cloroformo (1/1, 10 Vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 Vol), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio VII, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento General 3 (GP3): Síntesis del intermedio VIII

Acoplamiento de amida usando HATU como reactivo

25 El Intermedio VII se disolvió en DMF (3 Vol) y se añadió DIPEA (3,5 equiv.). Después de enfriar a $0^\circ C$, se añadió HATU (1,5-3 equiv.) a la mezcla de reacción, que se agitó a $0^\circ C$ durante 20 min. Se añadió la amina R^3NH_2 (1,2 equiv.) y la reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 5 min y después se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trató para proporcionar el intermedio VIII deseado por cualquiera de los siguientes procedimientos o adaptaciones de los mismos:

30 Procedimiento de elaboración a:

Se añadió DCM al residuo, se lavó con agua dos veces y una vez con salmuera. Las fases orgánicas se volvieron a combinar, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

Procedimiento de elaboración b:

35 Se añadió DCM al residuo, se lavó con agua, HCl 1 N, NaOH 1 N y salmuera una vez. Las fases orgánicas se volvieron

a combinar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

Procedimiento de elaboración c:

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

5 **Acoplamiento de amida usando T3P® como reactivo**

A una solución del intermedio VII (700 mg, 1,36 mmol) en DCM (10 Vol) se le añadieron TEA (5 equiv.) y una solución al 50 % de T3P® en EtOAc (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió la amina R³NH₂ (0,9 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM y se añadió una solución saturada de K₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio VIII en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (si se requiriese).

Procedimiento General 4 (GP4): Síntesis del intermedio IX

15 El Intermedio VIII se disolvió en DCM (2 Vol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió m-CPBA (3,5 equiv.) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 a 30 min y a TA durante 16 a 54 h hasta la finalización. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa 1 M de NaOH (x 2) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (Biotage pH neutro) para proporcionar el intermedio IX deseado.

Procedimiento General 5 (GP5): Síntesis de los compuestos finales (ejemplos 1-183)

20 Se desprotegeron el Intermedio VIII o el intermedio IX para liberar la amina primaria tratándola con un exceso de una solución etérea de HCl, por ejemplo HCl 4 N en dioxano. Después de agitar a TA durante 2-12 h la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar los compuestos deseados como sales de clorhidrato.

Ocasionalmente, se requería una purificación adicional que se realizó mediante cromatografía en columna de fase inversa, después de lo cual el producto puro se volvió a tratar con HCl en dioxano o se usó como base libre (como se indica).

Como alternativa, las sales de clorhidrato pueden convertirse en la base libre mediante la adaptación de uno de los siguientes procedimientos:

Procedimiento de base libre 1: Cartucho SCX-2

30 La sal de HCl del compuesto final se disolvió en un mínimo de MeOH y la solución se cargó en el cartucho SCX-2. El cartucho se lavó abundantemente con MeOH (3x10 ml). Después, el compuesto eluyó con NH₃ 7 M en una solución de MeOH (3x10 ml). Las fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar la base libre del compuesto final.

Procedimiento de base libre 2: Columna KP-NH

35 La sal de HCl del compuesto final se disolvió en DCM (con MeOH si fuera necesario) y se elaboró de forma libre mediante elución de un cartucho de sílice básico Biotage SNAP KP-NH Biotage Isolera (gradiente MeOH al 0-10 % en DCM). Las fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar la base libre del compuesto final.

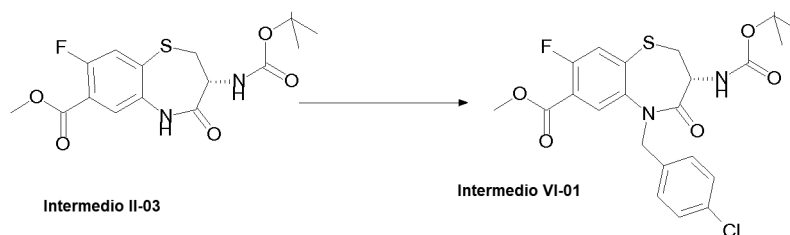
Procedimiento de base libre 3: Extracción acuosa

40 La sal de HCl del producto final se suspendió en DCM (5 ml) y se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (5 ml), se pasó a través de un separador de fase hidrófoba TELOS y se concentró a presión reducida para proporcionar la base libre del compuesto final.

Las mezclas racémicas de los compuestos de la reivindicación (I) se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos anteriores usando los materiales de partida racémicos apropiados o intermedios.

45 La manera en que se pueden preparar los compuestos de la invención se comprenderá mejor por medio de los siguientes ejemplos.

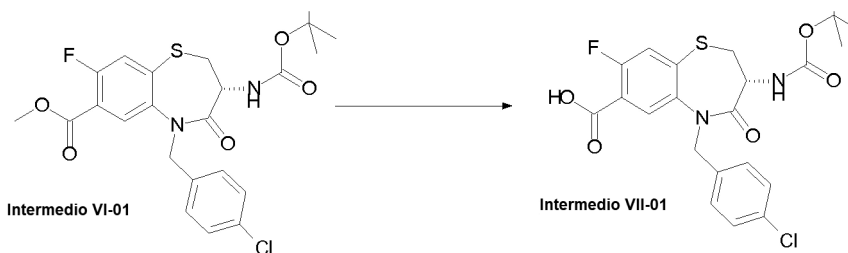
Ejemplo GP1: Síntesis de (3R)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-01)



A una solución en agitación del intermedio II-03 (86 %, 3,00 g, 6,97 mmol) en DMSO anhidro (40 ml), se le añadieron K_2CO_3 (2,89 g, 20,9 mmol, 3 equiv.), 1-(bromometil)-4-clorobenceno (98 %, 2,19 g, 10,5 mmol, 1,5 equiv.) y KI (0,58 g, 3,48 mmol, 0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (50 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración y se enjuagó con agua (50 ml). El sólido aislado se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (sílice, eluyente: heptanos, EtOAc al 0-50 %) para proporcionar el intermedio VI-01 deseado en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento 2,00 g, 57 % con una pureza del 98 %;

CLEM: METCR1440 Genérico 1,5 minutos: tr = 1,35 min, M/Z (ES+) 517/519 [M+Na⁺]; UV al 98 % RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,94 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 10,5, 6,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (c, J = 8,4 Hz, 4H), 5,31 - 5,19 (m, 1H), 4,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,1, 7,6 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,2, 7,0 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,62 (dd, J = 14,0, 5,5 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

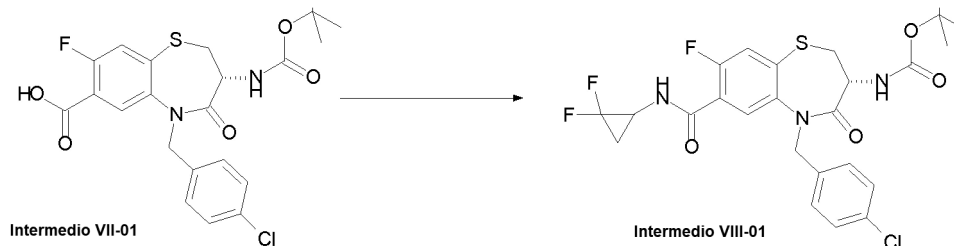
Ejemplo GP2: Síntesis de ácido (3R)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (intermedio VII-01)



El Intermedio VI-01 (2 g, 3,96 mmol) se disolvió en una mezcla de THF/MeOH/agua (7/1/2, 27,7 ml). Se añadió hidrato de hidróxido de litio (0,19 g, 7,92 mmol, 2 equiv.) y la reacción se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (30 ml). La solución se lavó con HCl 1 N (30 ml x2), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Las capas acuosas se extrajeron de nuevo con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio VII-01 en forma de un sólido de color amarillo (2 g, 100 %) con una pureza del 95 %.

CLEM: METCR1440 Genérico 1,5 minutos: tr 1,23 min, M/Z (ES-) 479/481 [M-H⁺], UV al 95 % RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (c, J = 8,5 Hz, 4H), 5,18 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 12,2, 7,8 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo GP3: Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato (intermedio VIII-01)



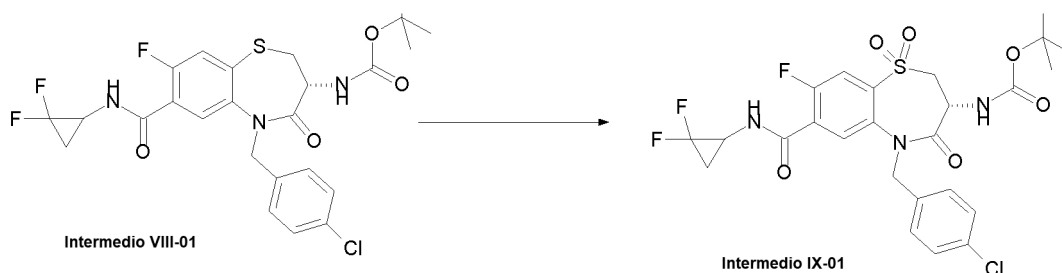
El Intermedio VII-01 (90 %, 2 g, 3,83 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se añadió DIPEA (3 ml, 17,24 mmol, 4,5 equiv.). La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió HATU (4,37 g, 11,49 mmol, 3 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se calentó a TA, se añadió clorhidrato de 2,2-difluorociclopropanamina (1:1) (0,744 g, 5,75 mmol, 1,5 equiv.) y la agitación se continuó durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluyente:

heptanos, EtOAc al 0-50 %) para obtener el intermedio VIII-01 deseado en forma de un sólido de color blanquecino (1,03 g, 47 %) con una pureza del 99 %.

CLEM: METCR1440 Genérico 1,5 minutos: tr = 1,31 min, M/Z (ES+) 578/580 [M+Na+], UV al 99 %;

5 RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 10,5, 6,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (c, J = 8,4 Hz, 4H), 5,34 - 5,15 (m, 1H), 4,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,1,7,8 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,2, 6,9 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo GP4: Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(2,2-difluorociclopropil)-carbamoil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (intermedio IX-01)

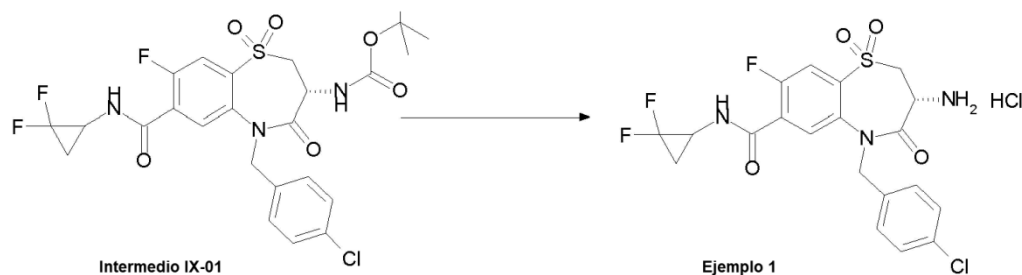


10 El Intermedio VIII-01 (99 %, 1,03 g, 1,83 mmol) se disolvió en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones m-CPBA (77 %, 1 g, 4,49 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a TA durante 18 h o hasta la finalización. Después de la dilución con DCM (50 ml), la mezcla se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

15 cromatografía en columna de fase inversa (cartucho Biotage C18 de 120 g SNAP®, eluyente: agua, MeCN al 0-100 %) para proporcionar el intermedio IX-01 en forma de un sólido de color blanco (0,92 g, 86 %) con una pureza del 99 %.
 CLEM: METCR1440 Genérico 1,5 minutos: tr = 1,25 min, M/Z (ES+) 610/612 [M+Na+], UV al 99 %,
 20 RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 5,23 - 5,12 (m, 1H), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo GP5: Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida

(Ejemplo 1)

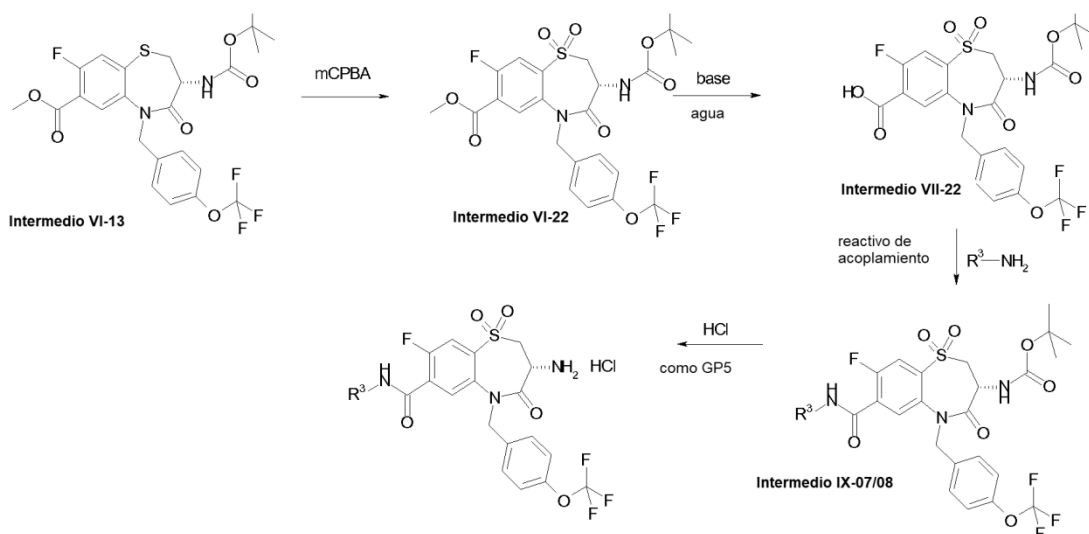


25 El Intermedio IX-01 (99 %, 0,166 g, 0,279 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (3 ml) y la reacción se agitó a TA durante 2,5 h o hasta la finalización. La mezcla se concentró a presión reducida, se secó en el horno de vacío para proporcionar el Ejemplo 1 en forma de un sólido de color blanco (0,134 g, 91,4 %) con una pureza del 100 %.

30 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS: tr = 3,02 min, M/Z (ES+) 488/490 [M+H+], UV al 100 %,
 RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 20,2, 5,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 4H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,99 - 4,86 (m, 1H), 4,47 (c, J = 9,9 Hz, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 1H).

Procedimiento General 6 (GP6): Variación del orden de las reacciones

Los procedimientos generales anteriores pueden adaptarse cambiando el orden de las etapas de reacción



Síntesis de (3R)-3-[[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (intermedio VI-22)

5 Se añadió m-CPBA (1,1 g, 4,89 mmol, 5 equiv.) al Intermedio VI-13 (92 %, 579 mg, 0,98 mmol) en DCM anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA hasta la finalización. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 N (2x15 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, heptanos, EtOAc al 5-50 %) para proporcionar el intermedio VI-22, 0,41 g en forma de un sólido de color blanquecino, rendimiento del 71 % con una pureza de UV al 98 %.

CLEM: METCR1673 GENÉRICO 2 MINUTOS: tr = 1,50 min, M/Z (ES+) 599 [M+Na⁺], UV al 98 %

10 RMN 1H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (s, 9H), 3,51 (dd, J = 11,03, 13,28 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,08 (dd, J = 6,90, 13,35 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 7,13, 10,86 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 15,23 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,23 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 7,15 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 5,61 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,65 Hz, 1H).

Síntesis de ácido (3R)-3-[[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxílico (intermedio VII-22)

15 Se añadió hidrato de hidróxido de litio (1:1:1) (58,3 mg, 1,39 mmol, 2 equiv.) al intermedio VI-22 (98 %, 408,6 mg, 0,70 mmol, 1 equiv.) en 8/2/1 de THF/agua/MeOH (11 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA hasta la finalización, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se lavó con HCl 1 N (3 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio VII-22 en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento 212 mg, 38 % con una pureza de UV al 70 %.

20 CLEM: METCR1673 GENÉRICO 2 MINUTOS: tr = 1,50 min, M/Z (ES+) 585 [M+Na⁺], UV al 70 % RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (s, 9H), 3,72 - 3,82 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 7,32, 13,20 Hz, 1H), 4,44 (dt, J = 7,64, 11,73 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 16,13 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 16,16 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,19 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,71 - 7,79 (m, 2H)

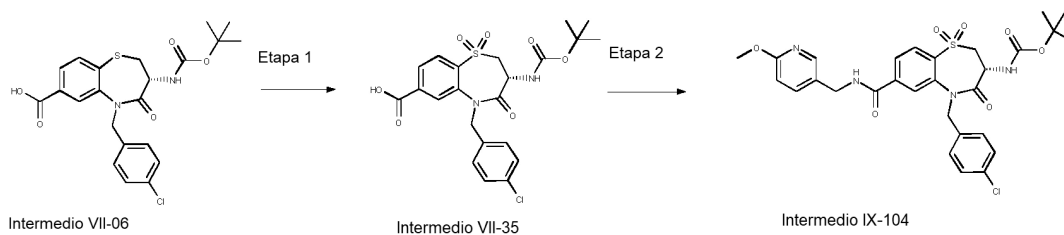
Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (intermedio IX-08)

25 Se añadió DIPEA (54 µl, 0,31 mmol, 3,5 equiv.) al intermedio VII-22 (70 %, 70 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) en DMF (1,5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C; después se añadió HATU (50 mg, 0,13 mmol, 1,5 equiv.) en una porción. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min; después se añadió 4,4,4-trifluorobutan-1-amina (13 µl, 0,13 mmol, 1,5 equiv.). Después de 15 min a 0 °C, la reacción se dejó calentar a TA y se agitó hasta la finalización. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por CL preparativa (procedimiento a pH neutro) para dar el intermedio IX-08 en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 32 mg, 53 % con una pureza de UV al 96 %.

30 CLEM: METCR1673 GENÉRICO 2 MINUTOS: tr = 1,49 min, M/Z (ES+) 694 [M+Na⁺], UV al 96 % RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,40 (s, 9H), 1,92 (dt, J = 7,19, 14,69 Hz, 2H), 2,11 - 2,26 (m, 2H), 3,55 (cd, J = 8,97, 13,63 Hz, 3H), 4,08 (dd, J = 6,71, 13,53 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 7,00, 10,86 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,25 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 15,24 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,13 Hz, 1H), 6,77 (dt, J = 5,76, 11,56 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,63 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,87 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,04 Hz, 1H)

Procedimiento General 7 (GP7): Variación del orden de las reacciones

Los procedimientos generales anteriores pueden adaptarse cambiando el orden de las etapas de reacción



Etapa 1: Síntesis del ácido (3R)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-35)

Se añadió ácido 3-clorobencenocarboxiperóxico (77 %, 733 mg, 3,27 mmol) a una solución en agitación del Intermedio VII-06 (94 %, 700 mg, 1,42 mmol) en DCM (30 ml). La reacción se agitó durante 18 h a TA y se formó un precipitado de color blanco. El precipitado se aisló por filtración para dar 120 mg (17 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró y el residuo se suspendió en MeCN. El sólido se recogió por filtración para dar 131 mg (18 %) del compuesto del título. El filtrado resultante se concentró para dar un residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto por cromatografía en columna de fase inversa (Biotage, 60 g SNAP Ultra, MeCN al 5-100 % en agua) proporcionó otra porción del compuesto del título (278 mg 37 %). El rendimiento combinado fue de 529 mg, 72 % (pureza del 93 %)

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min tr=1,11 min, M/Z (ES-) 493/ 495 [M-H⁺] UV al 93 %
 RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 4H), 5,30 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 11,7, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

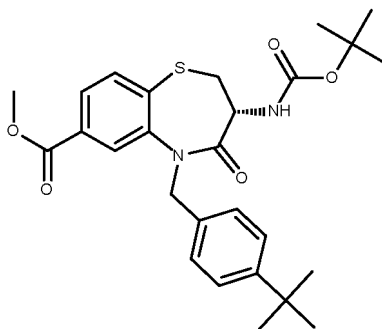
Etapa 2: Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[[6-metoxipiridin-3-il]metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-104)

El Intermedio IX-104 se preparó a partir del Intermedio VII-35 siguiendo el procedimiento descrito en GP3 (acoplamiento de amida usando T3P® como reactivo). Rendimiento = 78 %

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min tr=1,17 min, M/Z (ES+) 615/617 [M+H⁺] UV al 96 %
 RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 3H), 4,07 (dd, J = 13,1, 7,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

De acuerdo con el procedimiento general GP1 descrito y ejemplificado anteriormente, se sintetizaron los siguientes intermedios VI de éster metílico a partir del intermedio (I-V)-03 apropiado usando el agente de alquilación R²-CH₂-X apropiado y la base:

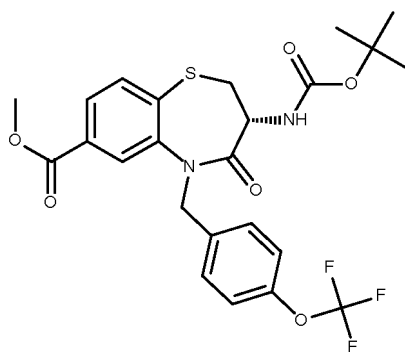
Síntesis de (3R)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-5-[(4-*terc*-butilfenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-02)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 64 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,8 min, M/Z (ES+) 499 [M+H⁺], 522 [M+Na⁺] UV al 78 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,7, 6,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 10,8, 6,6 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,28 - 1,25 (m, 9H).

Síntesis de (3R)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-03)

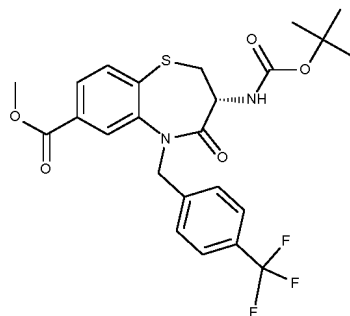


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 81 %.

CLEM: METCR1278 Genérico 3,5 minutos, tr=2,34 min, M/Z (ES+) 549 [M+H+], 526 [M+Na+] UV al 90 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 7,95 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,18 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,3, 7,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H).

Síntesis de (3R)-3-[[tert-butoxi]carbonil]amino-4-oxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-04)

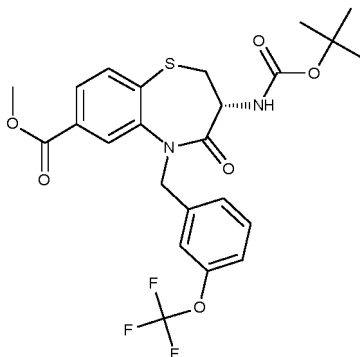


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,35 min, M/Z (ES+) 533,2 [M+Na+], 455,0 [M-tBu+H+] UV al 96 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 3H), 5,26 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,2, 7,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H).

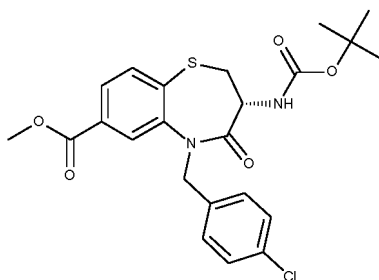
Síntesis de (3R)-3-[[tert-butoxi]carbonil]amino-4-oxo-5-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-05)



20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 76 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,74 min, M/Z (ES+) 527, UV al 83 %

Síntesis de (3R)-3-[[tert-butoxi]carbonil]amino-5-[[4-clorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-06)

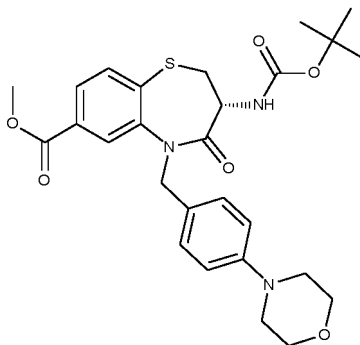


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 69 %.

CLEM: METCR1278 Genérico 3,5 minutos, tr=2,32 min, M/Z (ES+) 499/501 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 5,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 14,3, 7,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 10,8, 6,6 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

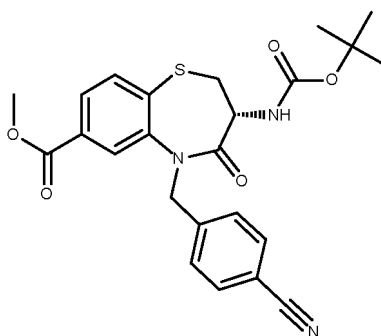
Síntesis de (3R)-3-[[tert-butoxi]carbonil]amino-5-[[4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-07)



- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 46 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,72 min, M/Z (ES+)528 [M+H+] UV al 86 %

- 15 **Síntesis de (3R)-3-[[tert-butoxi]carbonil]amino-5-[[4-(4-cianofenil)metil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-08)**

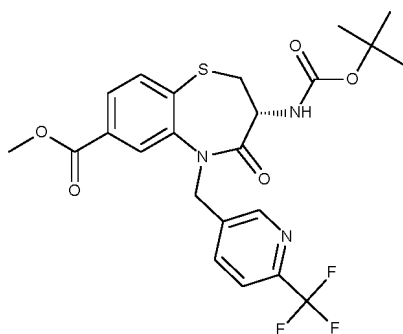


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 65 %.

CLEM: MET-CLEM (MUX)-A-008, tr=1,54 min, M/Z (ES+) 368 [M+H-boc] UV al 93 %

- 20 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) 1,40 (s, 9H), 2,94 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 10,7, 6,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,85 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Síntesis de (3R)-3-[[tert-butoxi]carbonil]amino-4-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-09)

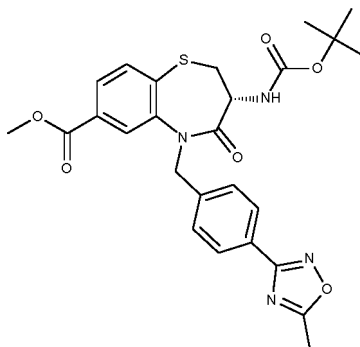


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 22 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,44 min, M/Z (ES-) 510 [M-H+] 87 % UV

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 8,52 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

Síntesis de (3R)-3-(((tert-butoxi)carbonil)amino)-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-10)

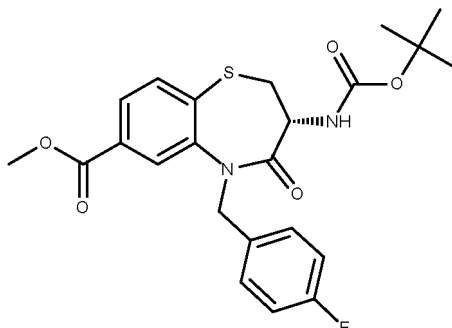


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 73 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES+) 425 [M+H-boc] UV al 99 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,24 - 5,09 (m, 2H), 4,16 (dt, J = 12,5, 7,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50 (dd, J = 11,1, 6,8 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

Síntesis de (3R)-3-(((tert-butoxi)carbonil)amino)-5-[[4-fluorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-11)

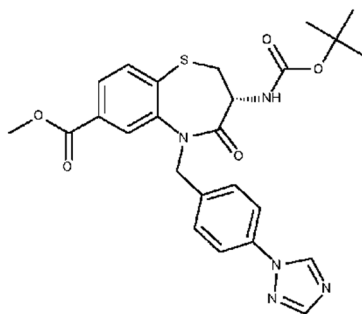


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 51 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,46 min, M/Z (ES+) 483 [M+Na+], UV al 84 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 7,97 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 7,4, 4,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H).

Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-4-oxo-5-[[4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-12)

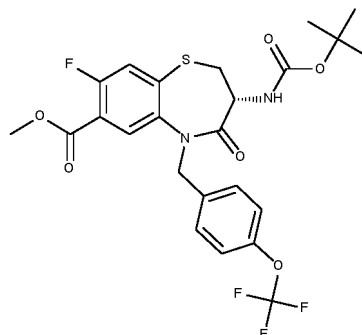


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 66 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,29 min, M/Z (ES+) 510 [M+H+], UV al 79 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 4,9 Hz, 3H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,24 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,11 (dt, J = 12,4, 7,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,46 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).

Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-13)

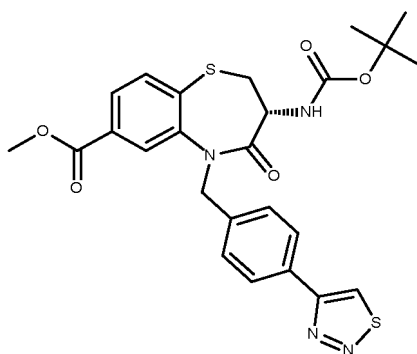


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco con un rendimiento del 43 %.

CLEM: METCR1278 Genérico 3,5 minutos, tr=2,39 min, M/Z (ES+) 608 [M+Na+MeCN] UV al 88 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,82 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,38 - 5,34 (m, 1H), 4,78 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 11,6, 7,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

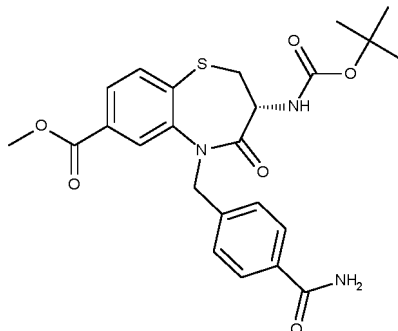
Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-4-oxo-5-[[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-14)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 44 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES+) 549 [M+Na+], 427 [M+H-boc] UV al 86 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,55 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 4,86 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 10,8, 6,6 Hz, 1H), 2,96 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

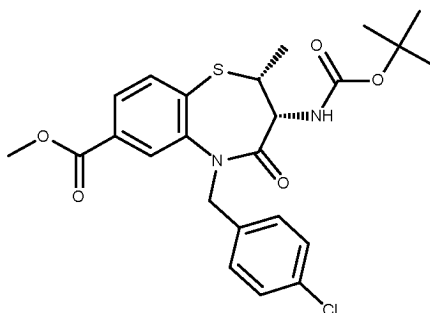
5 **Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[(4-carbamoilfenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-15)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 76 %.

10 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 508 [M+H+Na+] UV al 90 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,71 - 5,41 (m, 3H), 4,85 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

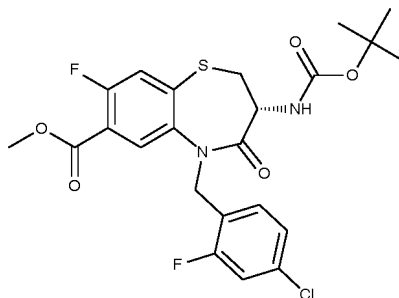
15 **Síntesis de (2R,3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[(4-clorofenil)metil]-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-16)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 100 %.

20 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,68 min, M/Z (ES+) 513/515 [M+Na+] UV al 93 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 4H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,86 (m, 4H), 1,43 - 1,26 (m, 12H).

25 **Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-17)**

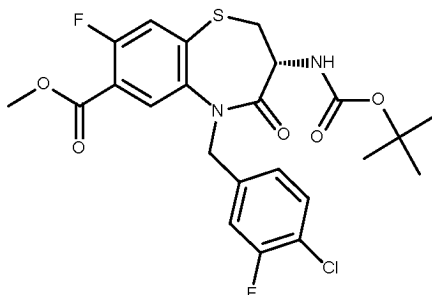


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 55 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,63 min, M/Z (ES+) 535/537 [M+Na+] UV al 87 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, CDCl₃) d 7,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,1,7,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

5 **Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-18)**

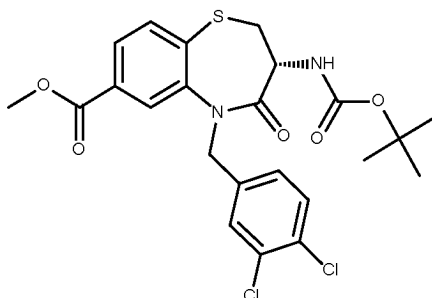


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 44 %.

10 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,52 min, M/Z (ES+) 535/537 [M+Na+] UV al 81 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, CDCl₃) d 7,83 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 5,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 11,0, 6,4 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

15 **Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-19)**

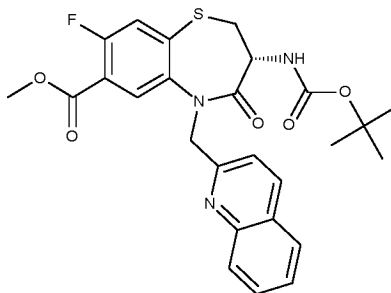


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 51 %.

20 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,64 min, M/Z (ES+) 533/535/537 [M+Na+] UV al 61 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 1,40 (s, 9H), 2,94 (t, J = 11,28 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 6,63, 10,86 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,40 - 4,45 (m, 1H), 4,72 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 2,38, 8,23 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,66, 7,99 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,69 Hz, 1H).

25 **Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-8-fluoro-4-oxo-5-(quinolin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-20)**

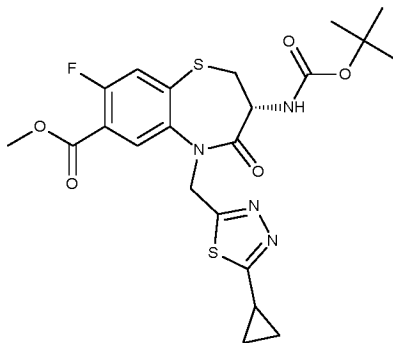


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis con un rendimiento del 53 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,41 min, M/Z (ES+) 512 [M+Na+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,80 - 7,61 (m, 7H), 7,44 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,55 - 5,45 (m, 2H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 10,8, 6,8 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 9H).

5 **Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-21)**

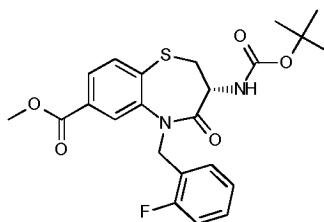


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 66 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,28 min, M/Z (ES+) 509 [M+H+] UV al 90 %

10 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,12 (dt, J = 11,8, 7,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,19 (dd, J = 11,4, 9,3 Hz, 2H), 1,03 - 0,93 (m, 2H).

15 **Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-5-[(2-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-22)**

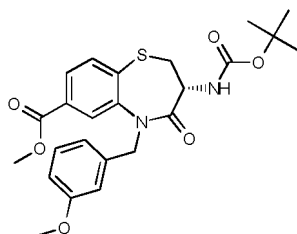


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 47 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,27 min, M/Z (ES+) 483 [M+Na+] UV al 95 %

20 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,11 - 6,89 (m, 2H), 5,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

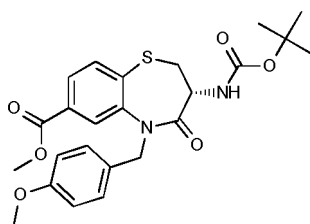
25 **Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-5-[(3-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-23)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 70 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 495,2 [M+Na+] UV al 96 %

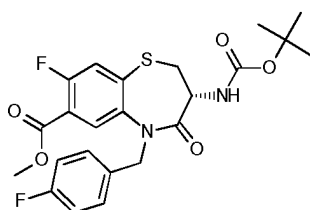
30 **Síntesis de (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-5-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-24)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 100 %.

- 5 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 417,15 [M-tBu+H+], 495,15 [M+Na+], UV al 88 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 7,98 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,18 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H).

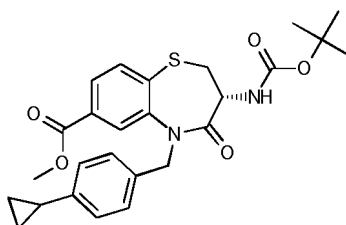
Síntesis de (3R)-3-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-25)



- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo muy pálido con un rendimiento del 96 %.

- 15 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,31 min, M/Z (ES+) 423,05 [M-tBu+H+], UV al 96 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,83 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de (3R)-3-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-5-[(4-ciclopropilfenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-26)

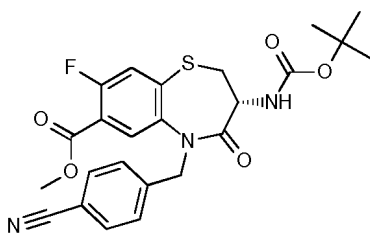


- 20 Una solución en agitación del Intermedio VI-32 (93 %, 190 mg, 0,34 mmol), ácido ciclopropilborónico (73 mg, 0,85 mmol) y fosfato tripotásico (215,8 mg, 1,02 mmol) en una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 min a TA. Se añadieron Pd(OAc)₂ (7,61 mg, 0,03 mmol) y P(Cy)₃ (9,5 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x2), después salmuera. Después, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo (350 mg), que se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (SNAP Ultra C18, 12 g, MeCN al 5-100 % en agua) para dar 121 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 71 %.

- 30 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,36 min, M/Z (ES+) 505,1 [M+Na+], 427,1 [M-tBu+H+], UV al 100 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 10,9, 6,7 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,81 (ddd, J = 13,5, 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), 0,65-0,60 (m, 2H).

- 35 **Síntesis de (3R)-3-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-27)**

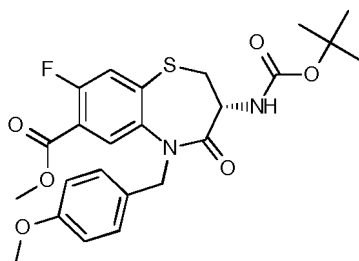


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,23 min, M/Z (ES+) 430 [M-tBu+H+] UV al 88 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 7,91 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 12,4, 7,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

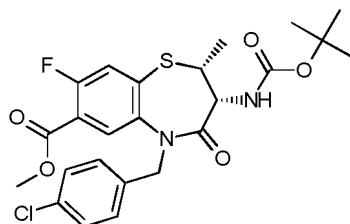
Síntesis de (3R)-3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-28)



- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 74 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,31 min, M/Z (ES+) 513,2 [M+Na+], 435,1 [M-tBu+H+] UV al 91 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,83 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 6,83 - 6,69 (m, 2H), 5,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

- 15 **Síntesis de (2R,3R)-3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-29)**

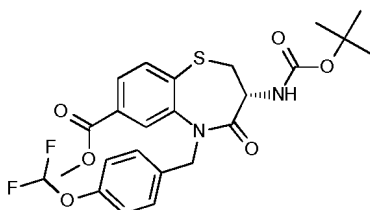


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 92 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES+) 452,75/454,90 [M-tBu+H+] UV al 82 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) d 7,94 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 4H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 3,86 (m, 4H), 1,40 - 1,27 (m, 12H).

Síntesis de (3R)-3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-5-[(4-difluorometoxi)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-30)

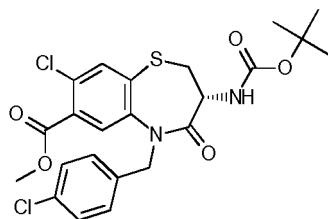


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 83 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,28 min, M/Z (ES+) 531 [M+Na+] UV al 97 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,39 (td, J = 73,9, 7,4 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,81 - 4,63 (m, 1H), 4,41 (d, J = 46,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 3,64 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H).

Síntesis de (3R)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-8-cloro-5-[[4-clorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-31)

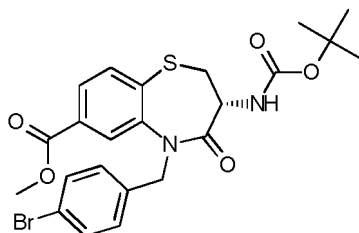


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 98 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,37 min, M/Z (ES+) 533,05/535,05 [M+Na+] UV al 100 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,70 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 4H), 5,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de (3R)-5-[[4-bromofenil]metil]-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-32)

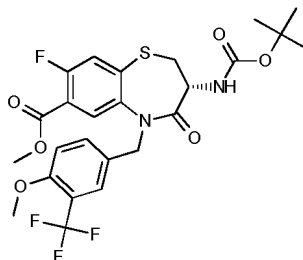


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 66 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,34 min, M/Z (ES+) 543,05/544,85 [M+Na+], UV al 96 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,31 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

Síntesis de (3R)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-8-fluoro-5-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (Intermedio VI-33)



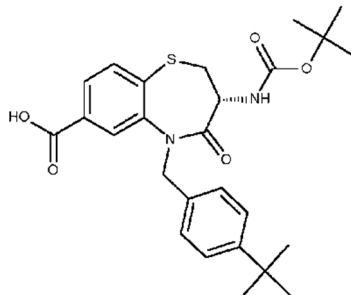
30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis con un rendimiento del 87 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,36 min, M/Z (ES+) 580 [M+Na+] UV al 87 %

35 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,2, 7,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H).

De acuerdo con el procedimiento general GP2 descrito y ejemplificado anteriormente, se sintetizaron los siguientes intermedios VII de ácido a partir del intermedio VI apropiado:

Síntesis del ácido (3R)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-5-[[4-*terc*-butilfenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-02)

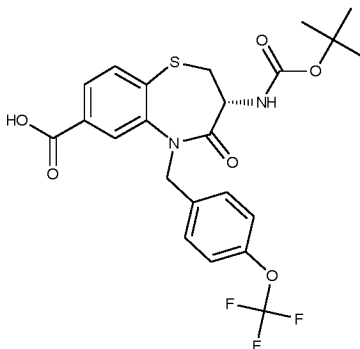


5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 91 % y una pureza del 91 % evaluado por RMN. Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (s, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 - 5,06 (m, 2H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 3,16 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,29 (s, 9H). [OH no visible]

10

Síntesis del ácido (3R)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-03)



15

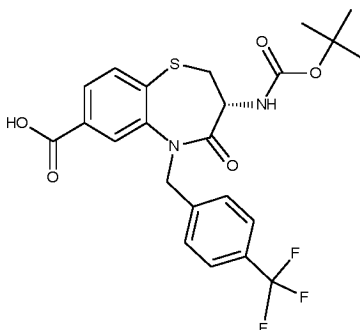
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 98 %.

CLEM: METCR1278 Genérico 3,5 minutos, tr=2,1 min, M/Z (ES-) 511,10 [M-H+], UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,16 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,3, 7,6 Hz, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,21 - 3,04 (m, 1H), 1,42 - 1,28 (m, 9H). [OH no visible]

20

Síntesis del ácido (3R)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-04)



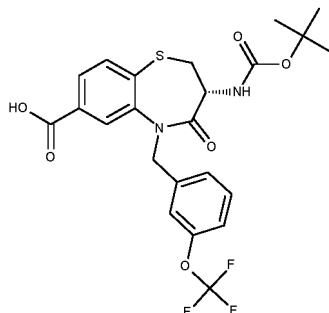
25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 92 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,2 min, M/Z (ES+) 441,0 [M-tBu+H+], 519,1 [M+Na+] UV al 96 %

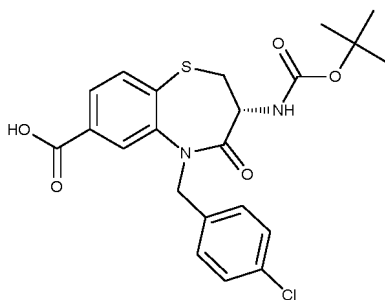
Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 3H), 5,23 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 12,3, 7,6 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 11,2, 6,9 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H) [OH no visible]

5 **Síntesis del ácido (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-4-oxo-5-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VM-05)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 97 %.
CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,49 min, M/Z (ES-) 511 [M-H+] 95 % UV

10 **Síntesis del ácido (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[[4-clorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-06)**

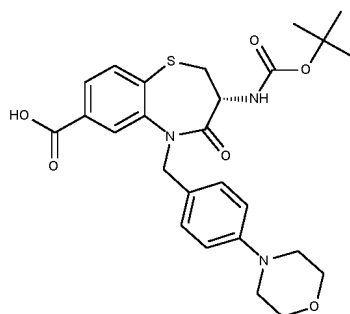


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 91 %.

15 CLEM: METCR1278 Genérico 3,5 minutos, tr=1,35 min, M/Z (ES-) 461/463 [M-H+] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 4H), 5,15 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,3, 7,4 Hz, 1H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 3,14 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H). [OH no visible]

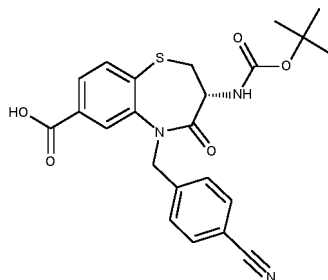
20 **Síntesis del ácido (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[[4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-07)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 41 % (pureza del 73 % por RMN).

25 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 4H), 3,72 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 4H), 2,95 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H). [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[[4-cianofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-08)

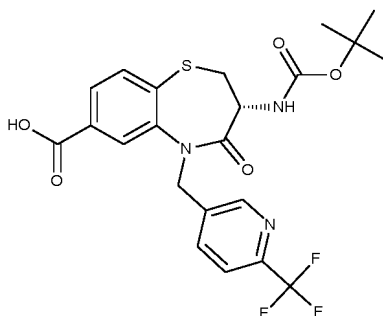


5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 69 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,28 min, M/Z (ES-) 452 [M-H+] 73 % UV

Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,41 (s, 9H), 2,97 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 4,61 - 4,46 (m, 1H), 4,86 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,81 - 7,63 (m, 2H), 7,92 (s, 1H). [OH no visible]

10 **Síntesis del ácido (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-4-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-09)**

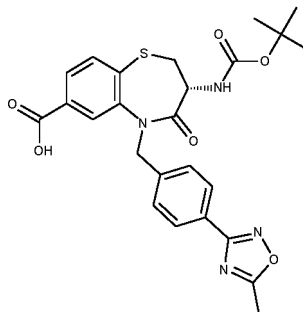


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 27 %.

15 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,3 min, M/Z (ES-) 496 [M-H+] 98 % UV

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,35 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,2, 7,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H).

20 **Síntesis del ácido (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-10)**

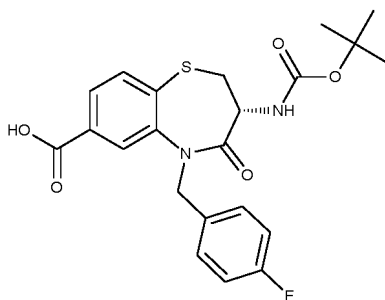


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 91 %.

25 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,29 min, M/Z (ES-) 509 [M-H+] 100 % UV

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 - 7,86 (m, 3H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 17,4, 8,2 Hz, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,18 (dt, J = 12,3, 7,7 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Síntesis del ácido (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[[4-fluorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-11)

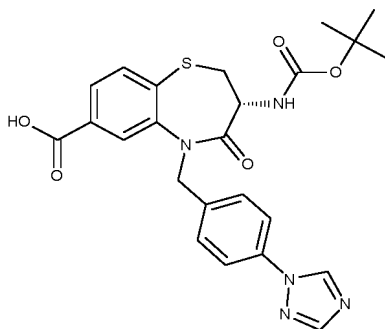


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 96 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,31 min, M/Z (ES-) 445 [M-H+] 100 % UV

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,2, 7,7 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H). [OH no visible]

10 **Síntesis del ácido (3R)-3-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}-4-oxo-5-{[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]metil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-12)**

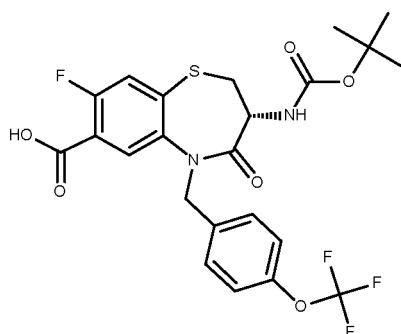


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,18 min, M/Z (ES+) 496 [M+H+] UV al 90 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 16,0, 8,4 Hz, 3H), 5,23 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,03 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H). [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}-8-fluoro-4-oxo-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-13)

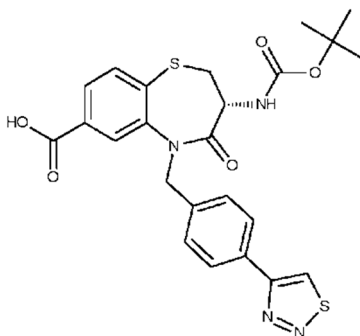


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 83 %.

CLEM: METCR1278 Convencional 3,5 minutos, tr=2,16 min, M/Z (ES-) 529 [M-H+] 100 % UV

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,3, 7,6 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H). [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-1[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}-4-oxo-5-{[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-14)

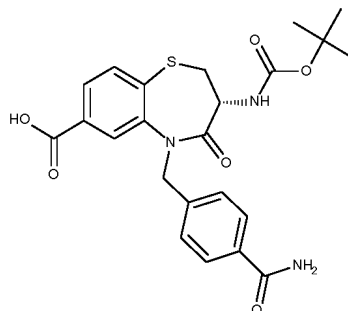


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 71 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,3 min M/Z (ES-) 511 [M-H] UV al 77 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 13,28 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,22 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 10,4, 5,9 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 9H). [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-[[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5-[(4-carbamoylphenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-15)

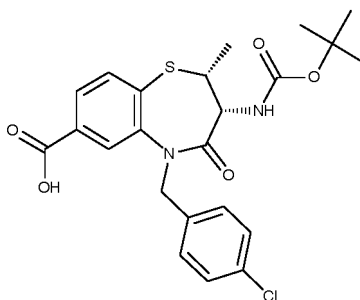


- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 25 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,1 min, M/Z (ES-) 470 [M-H+] 100 % UV

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,34 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 1,33 (s, 9H). [OH y NH2 no visibles]

Síntesis del ácido (2R,3R)-3-[[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5-[(4-clorofenil)metil]-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-16)

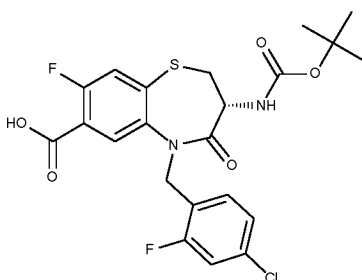


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido esponjoso de color blanco con un rendimiento del 82 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,49 min, M/Z (ES+) 499/501 [M+Na+] UV al 93 %

- 25 Datos de la RMN: 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 4H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 1H), 1,39 - 1,22 (m, 12H). [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-[[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-17)

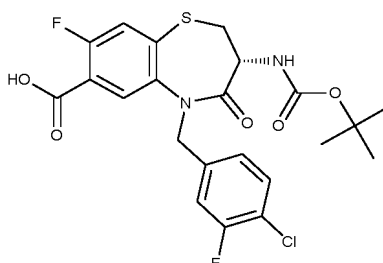


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color beis con un rendimiento del 87 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,36 min, M/Z (ES-) 497 [M-H+] 100 % UV

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,89 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 11,0, 6,5 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H). [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-(((tert-butoxi)carbonil)amino)-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-18)

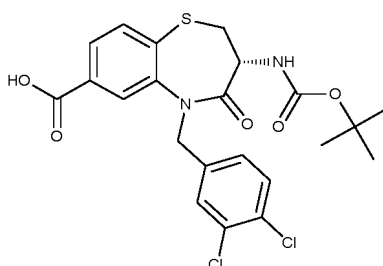


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo con un rendimiento del 94 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,36 min, M/Z (ES+) 521/523 [M+Na+] UV al 98 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 1H), 5,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H). [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-(((tert-butoxi)carbonil)amino)-5-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-19)

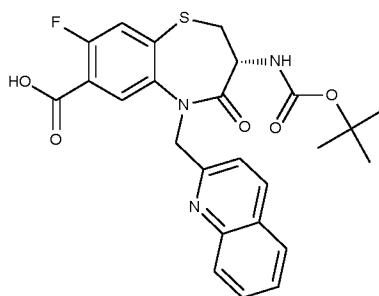


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 94 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,4 min, M/Z (ES+) 519/521/523 [M+Na+] UV al 97 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 1,35 (s, 9H), 3,08 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 6,9, 11,31 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 7,5, 12,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H). [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-(((tert-butoxi)carbonil)amino)-8-fluoro-4-oxo-5-(quinolin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-20)

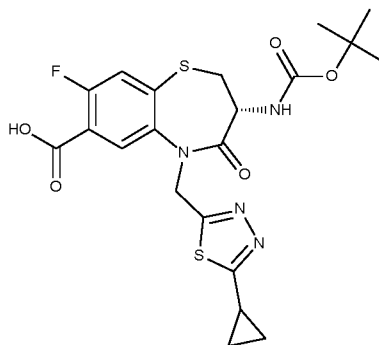


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido esponjoso de color naranja con un rendimiento del 75 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 498[M+H+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 1,34 (s, 9H), 3,18 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 6,8, 11,2 Hz, 1H), 4,27 (dt, J = 7,9, 12,3 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,67 (m, 3H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,3, 19,2 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H). [OH no visible]

- 10 **Síntesis del ácido (3R)-3-[[tert-butyl]amino]-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-21)**

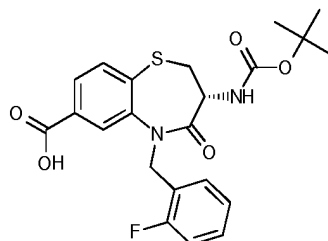


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 93 %.

CLEM: METCR1981 Hidrófobo 3 min, tr=1,68 min, M/Z (ES+) 494,95[M+H+] UV al 90 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,13 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (dt, J = 12,0, 7,8 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,22 - 1,12 (m, 2H), 0,94 (s, 2H).

- Síntesis del ácido (3R)-3-[[tert-butyl]amino]-5-[(2-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-22)**

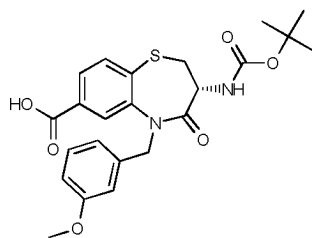


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 85 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,14 min, M/Z (ES+) 469,1 [M+Na+] UV al 97 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) d 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 7,05 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,00 - 6,83 (m, 1H), 5,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), [OH no visible]

- Síntesis del ácido (3R)-3-[[tert-butyl]amino]-5-[(3-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-23)**

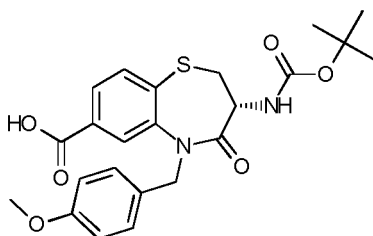


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 89 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,13 min, M/Z (ES+) 481 [M+Na+] UV al 95 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,78 - 6,65 (m, 1H), 5,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,74 (m, 4H), 2,99 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-(((tert-butoxi)carbonyl)amino)-5-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-24)

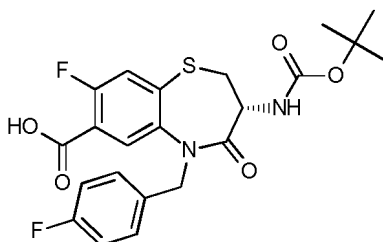


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo con un rendimiento del 93 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,12 min, M/Z (ES+) 481,15 [M+Na+] UV al 83 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 5,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 11,6, 7,5 Hz, 1H), 3,73 (m, 4H), 2,96 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-(((tert-butoxi)carbonyl)amino)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-25)

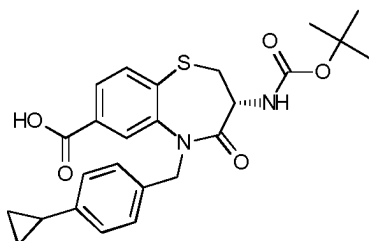


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (espuma) con un rendimiento del 96 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,14 min, M/Z (ES+) 409,35 [M-tBu+] UV 96 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,81 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,73 - 4,59 (m, 1H), 4,53 (dt, J = 11,5, 5,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 2,95 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-(((tert-butoxi)carbonyl)amino)-5-[(4-ciclopropilfenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-26)

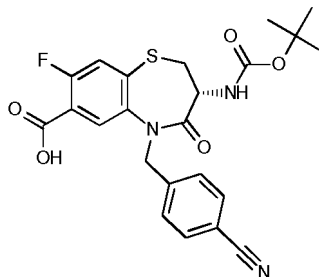


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 99 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 491,10 [M+Na+] UV al 100 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,47 (dt, J = 11,4, 7,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 2,95 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,83 - 1,77 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,93 - 0,86 (m, 2H), 0,65 - 0,59 (m, 2H).

Síntesis del ácido (3R)-3-[[*(terc-butoxi)carbonil*]amino]-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-27)

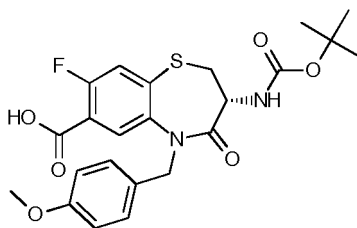


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillito claro con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,1 min, M/Z (ES-) 469,70 [M-H+] 88 % UV

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 13,65 (s, 1H), 7,84 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 3H), 5,22 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,19 (dt, J = 12,1, 7,4 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,2, 6,7 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

Síntesis del ácido (3R)-3-[[*(terc-butoxi)carbonil*]amino]-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-28)

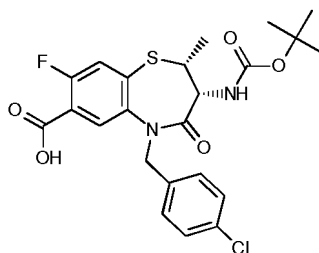


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 96 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,12 min, M/Z (ES+) 499,5 [M+Na+] UV al 96 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 7,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,2, 7,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H), [OH no visible]

Síntesis del ácido (2R,3R)-3-[[*(terc-butoxi)carbonil*]amino]-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-29)



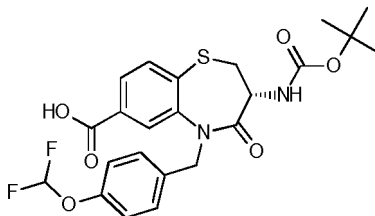
30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora con un rendimiento del 99 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,29 min, M/Z (ES+) 517/519 [M+Na+] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) d 7,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 4H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 3,92 - 3,80 (m,

1H), 1,43 - 1,20 (m, 12H), [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-30)

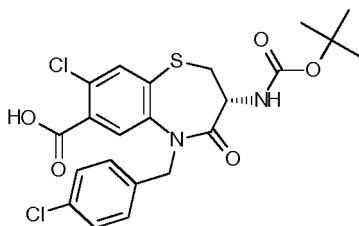


5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,1 min, M/Z (ES+) 517,45 [M+Na+] UV al 87 %

10 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,37 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 11,5, 7,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 2,89 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H), [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-8-cloro-5-[[4-clorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-31)

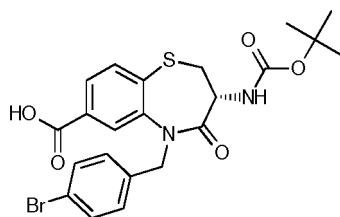


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 99 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 440,85/442,90 [M-tBu+], 519/521,05 [M+Na+] UV al 94,3 %

20 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 7,58 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 4H), 5,14 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,1,7,6 Hz, 1H), 3,49 - 3,44 (m, 1H), 3,08 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H), [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-5-[[4-bromofenil]metil]-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-32)

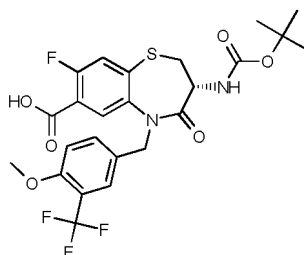


25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 96 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,23 min, M/Z (ES+) 451,0/453,05 [M-tBu+H+], 529,1/531,1 [M+Na+] UV al 99 %

30 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 7,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,3, 7,6 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H), [OH no visible]

Síntesis del ácido (3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-8-fluoro-5-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico (Intermedio VII-33)



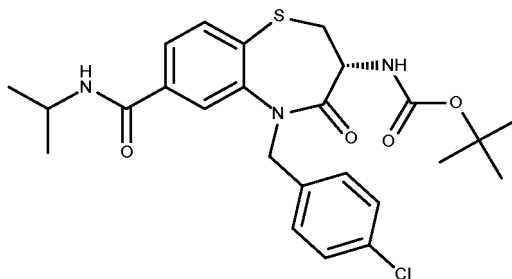
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 566,90 [M+Na+] UV al 94 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 7,81 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,1,7,6 Hz, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H), [OH no visible]

De acuerdo con el procedimiento general GP3 descrito y ejemplificado anteriormente, se sintetizaron los siguientes intermedios VIII de amida, a partir del intermedio VII de ácido y la amina R³-NH₂ apropiada:

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-7-[(propan-2-il)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-02)**

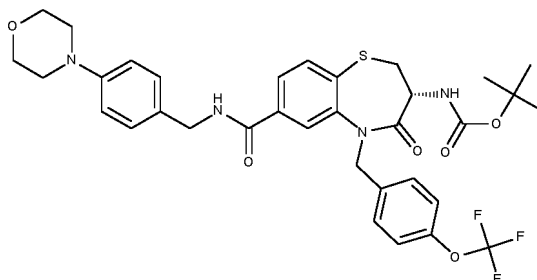


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 53 %.

- 15 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES+) 526/528 [M+Na+] UV al 100 %

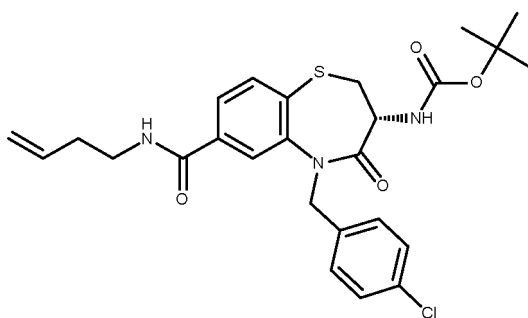
Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 1,25 (dd, J = 5,2, 6,5 Hz, 6H), 1,39 (s, 9H), 2,90 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 6,6, 11,0 Hz, 1H), 4,23 (dp, J = 6,6, 13,2 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 7,5, 11,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 4H), 7,46 (dd, J = 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H)

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-7-([4-(morfolin-4-il)fenil]metil)carbamoil]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-03)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título y se usó en la siguiente etapa sin análisis adicional

- 25 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(but-3-en-1-il)carbamoil]-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-04)**

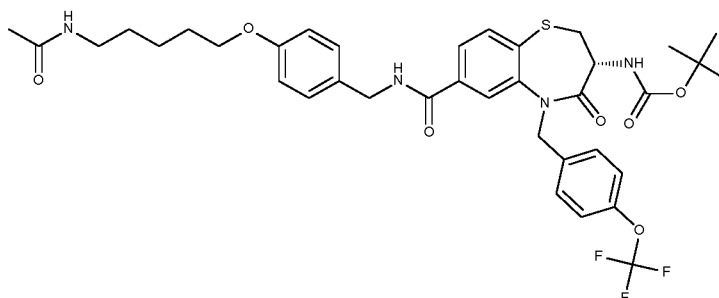


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 84 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,44 min, M/Z (ES-) 514/516 [M-H+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 4H), 5,82 (ddt, J = 17,0, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,11 - 4,99 (m, 2H), 4,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,13 (dt, J = 12,2, 7,6 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 2,28 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H).

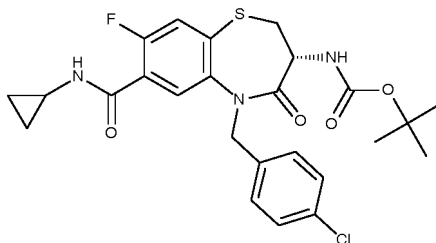
10 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(4-{(5-acetamidopentil)oxi}fenil)metil]carbamoi]l]-4-oxo-5-1[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-05)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 14 % (pureza del 95 % por RMN)

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,35 - 1,21 (m, 9H), 1,48 - 1,35 (m, 4H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 3,01 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,39 (cd, J = 14,7, 5,6 Hz, 2H), 4,97 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 4H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,13 (t, J = 5,9 Hz, 1H).

20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-(ciclopropilcarbamoi]l]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-06)**

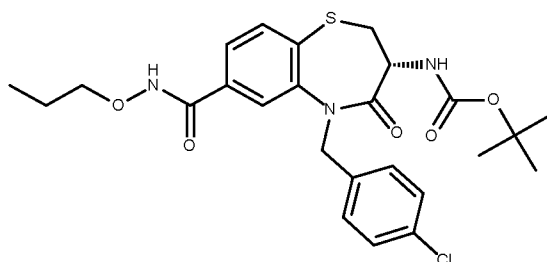


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis con un rendimiento del 88 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,41 min, M/Z (ES+) 542/544 [M+Na+] UV al 95 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,54 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 5,26 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,2, 7,9 Hz, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,75 - 0,65 (m, 2H), 0,54 (d, J = 2,0 Hz, 2H)

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-7-(propoxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-07)

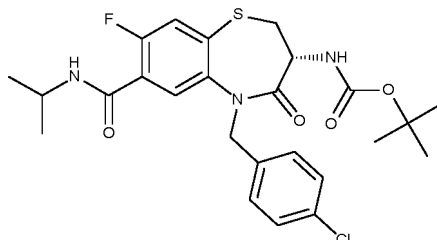


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 52 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,41 min, M/Z (ES-) 518/520 [M-H⁺] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,66 (s, 1H), 7,73 - 7,41 (m, 3H), 7,20 (s, 4H), 5,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 14,6 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 15,0, 8,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 4,03 (dt, J = 65,1, 6,7 Hz, 2H), 3,68 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 1,73 (h, J = 7,1, 6,5 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,99 (dt, J = 11,7, 7,5 Hz, 3H)

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(propan-2-il)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-08)**

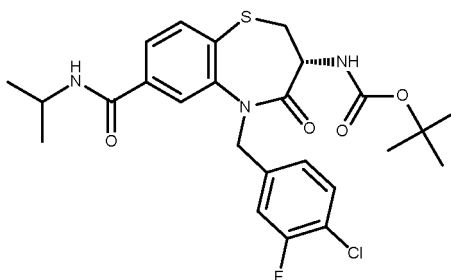


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 51 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,47 min, M/Z (ES+) 544/546 [M+Na⁺] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 4H), 6,54 - 6,42 (m, 1H), 5,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,29 (dt, J = 11,8, 6,5 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-4-oxo-7-[(propan-2-il)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-09)**

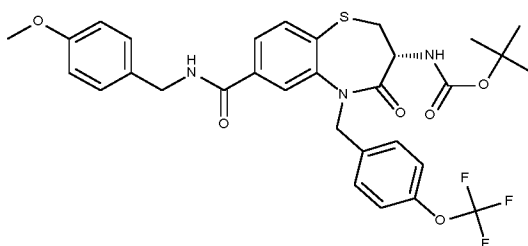


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 74 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,45 min, M/Z (ES+) 544/546 [M+Na⁺] UV al 98 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,25 (dd, J = 4,2, 6,5 Hz, 6H), 1,39 (s, 9H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 6,6, 11,0 Hz, 1H), 4,24 (dp, J = 6,6, 13,2 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 7,5, 11,5 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 1,9, 9,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,74 (m, 1H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-7-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-4-oxo-5-[(4-metoxifenil)metil]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-10)**

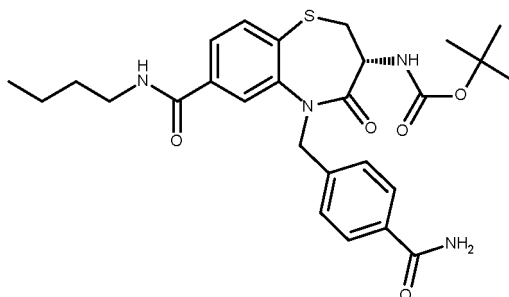


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 62 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=4,08 min, M/Z (ES+) 632 [M+H+] UV al 94 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 1,39 (s, 9H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,74 - 3,59 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 2H), 4,84 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 6H), 7,47 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

10 **Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoyl)-5-[(4-carbamoylphenil)methyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-11)**

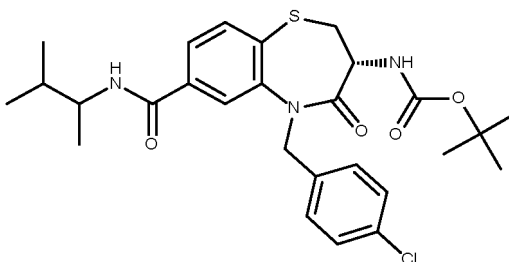


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 35 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 549 [M+Na+], 427 [M+H-boc] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,29 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 11,9, 7,8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,24 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,49 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,31 - 1,25 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)methyl]-7-[(3-metilbutan-2-il)carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-12)**

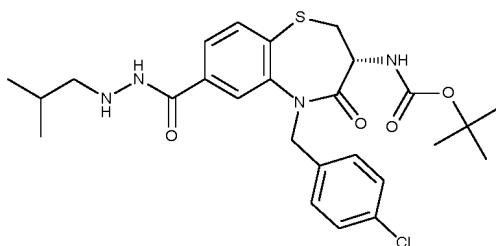


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 69 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,53 min, M/Z (ES+) 554/556 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,22 (s, 4H), 5,74 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 27,0, 15,1 Hz, 1H), 4,98 - 4,86 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,17 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 3H), 0,99 - 0,90 (m, 6H)

30 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)methyl]-7-[N'-(2-metilpropil)hidrazina-carbonil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-13)**

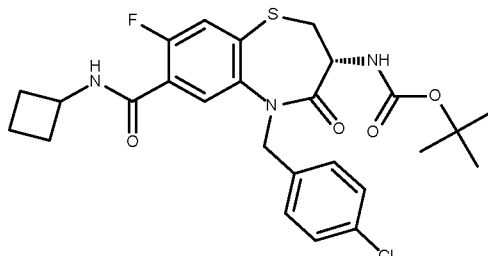


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 26 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,44 min, M/Z (ES-) 531/533 [M-H⁺] UV al 95 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,21 (s, 4H), 5,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 11,7, 7,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 1,81 (tt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H). [NH-NH no visible]

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-(ciclobutilcarbamoil)-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-14)**

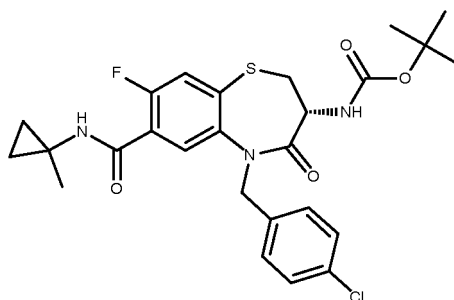


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 81 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,5 min, M/Z (ES+) 556/558 [M+Na⁺] UV al 97 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 4H), 6,79 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-S-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(1-metilciclopropil)-carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-15)**

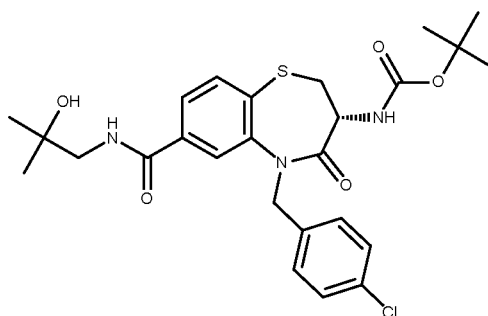


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo con un rendimiento del 54 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,47 min, M/Z (ES-) 532/534 [M-H⁺] UV al 98 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (c, J = 8,5 Hz, 3H), 5,24 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,12 (dt, J = 12,1, 7,7 Hz, 1H), 3,47 - 3,45 (m, 1H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 12H), 0,76 - 0,69 (m, 2H), 0,63 - 0,58 (m, 2H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-S-[(4-clorofenil)metil]-7-[(2-hidroxi-2-metilpropil)-carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-16)**

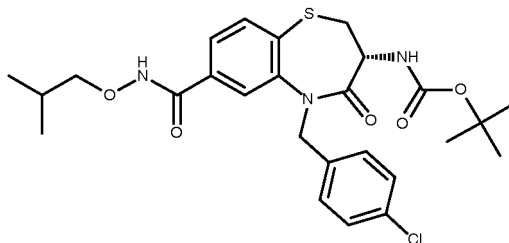


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 95 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,32 min, M/Z (ES+) 556/558 [M+Na] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 4H), 6,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,29 (s, 6H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(2-metilproxi)carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-17)**

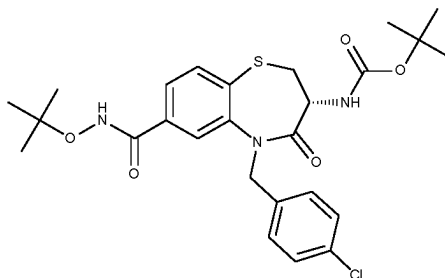


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 25 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,46 min, M/Z (ES-) 532/534 [M-H+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 8,53 (s, 1H), 7,73 - 7,37 (m, 3H), 7,20 (s, 4H), 5,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 15,8 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 15,0, 7,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 61,1,6,8 Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 2,97 - 2,84 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 6H)

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(*terc*-butoxi)carbamoil]-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-18)**

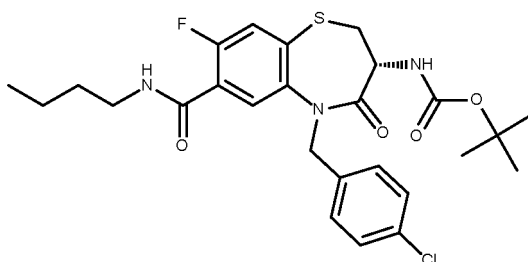


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 35 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES-) 532/534 [M-H+] UV al 94 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,08 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 3H), 5,19 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,3, 7,7 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,22 (s, 9H).

- Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoil)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-19)**

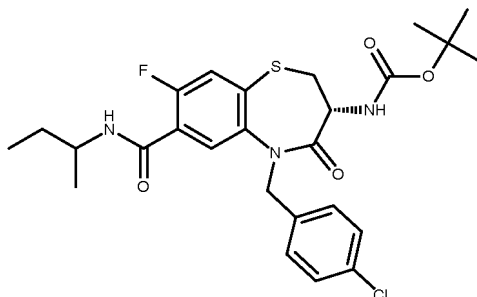


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 74 %.

CLEM: METuPLCAB101 uPLC 7 minutos, tr=4,3 min, M/Z (ES+) 558/560 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 4H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,61 - 5,47 (m, 2H), 4,64 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 2,93 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,61 (dt, J = 15,0, 7,3 Hz, 2H), 1,39 (s, 11H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

10 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(butan-2-il)carbamoil]-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-20)**

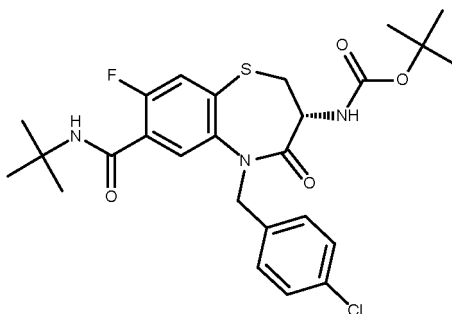


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 43 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,55 min, M/Z (ES+) 558/560 [M+Na+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 4H), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,15 (dt, J = 12,1, 7,5 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 14,3, 6,9 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

20 **Síntesis de N-[(3R)-7-(terc-butilcarbamoil)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-21)**

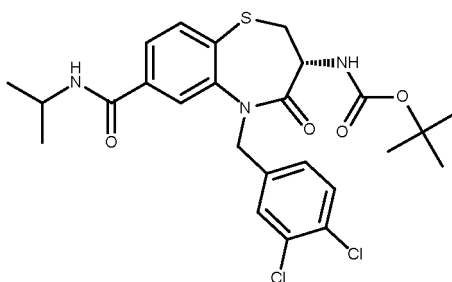


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 45 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,58 min, M/Z (ES+) 558/560 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,01 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 4H), 5,22 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,2, 8,1 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,35 - 1,34 (m, 18H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-oxo-7-[(propan-2-il)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-22)

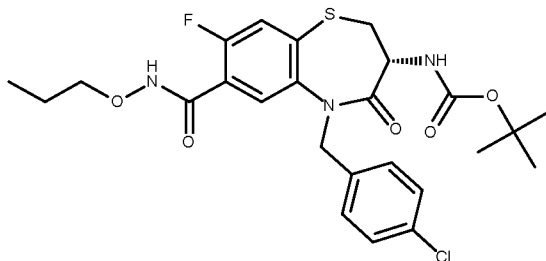


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 74 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,5 min, M/Z (ES+) 560/562 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,26 (dd, J = 5,1, 6,5 Hz, 6H), 1,39 (s, 9H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 6,6, 11,0 Hz, 1H), 4,24 (dp, J = 6,6, 13,1 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 7,5, 11,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,9, 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 1H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-(propoxycarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-23)**

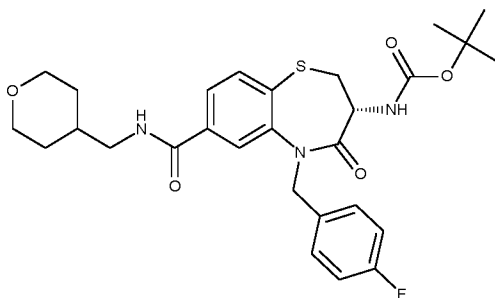


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 72 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,44 min, M/Z (ES+) 560/562 [M+Na+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,09 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 5,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,76 (h, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-7-(N'-butanoilhidrazinacarbonil)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-24)**

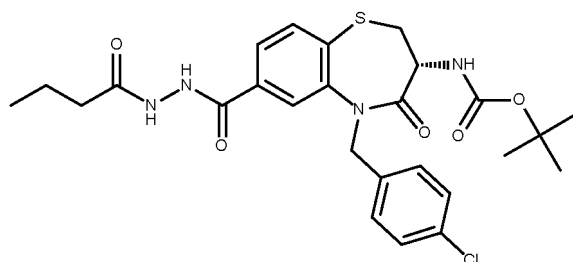


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 51 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,32 min, M/Z (ES+) 566 [M+Na+] UV al 94 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,25 - 4,06 (m, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,22 - 3,05 (m, 3H), 1,78 (tt, J = 7,6, 4,0 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,19 (cd, J = 12,2, 4,5 Hz, 3H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-7-(N'-butanoilhidrazinacarbonil)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-25)**

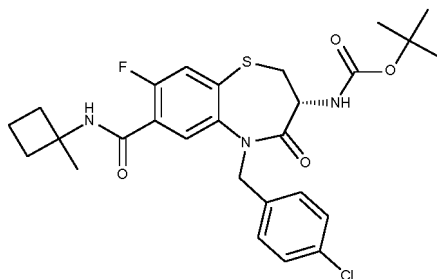


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 27 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,3 min, M/Z (ES-) 545 [M-H⁺] 74 % UV

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 2,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,7 Hz, 4H), 5,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 15,1, 12,2 Hz, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 2,92 (c, J = 10,7, 10,2 Hz, 1H), 2,30 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-S-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(1-metilciclobutil)-carbamoi]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-26)**

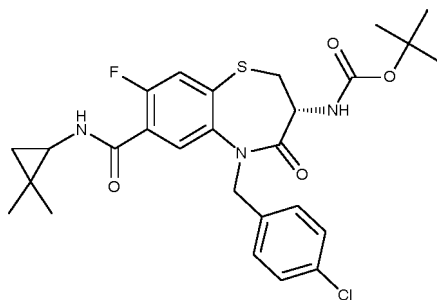


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 49 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,55 min, M/Z (ES-) 546/548 [M-H⁺] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 4H), 5,24 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,1, 7,7 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,33 - 2,29 (m, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(2,2-dimetilciclopropil)-carbamoi]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-27)**

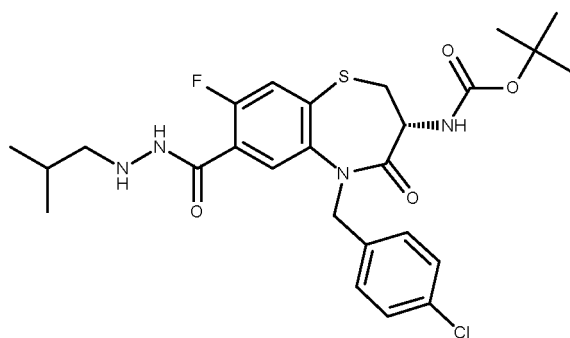


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 55 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,58 min, M/Z (ES-) 546/548 [M-H⁺] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 4H), 5,19 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,2, 7,6 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,55 (dt, J = 8,2, 4,1 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,67 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 0,47 (t, J = 4,7 Hz, 1H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[N'-(2-metilpropil)hidrazinacarbonil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-28)**

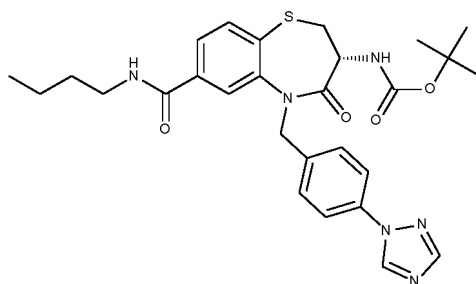


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 28 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,49 min, M/Z (ES+) 573/575 [M+Na+] UV al 94 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,92 (s, 1H), 7,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 4H), 5,22 - 5,10 (m, 2H), 4,92 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,1, 7,7 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,71 (m, 6,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

10 **Síntesis de N-[(3R)-7-(butylcarbamoyl)-4-oxo-5-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenil]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-29)**

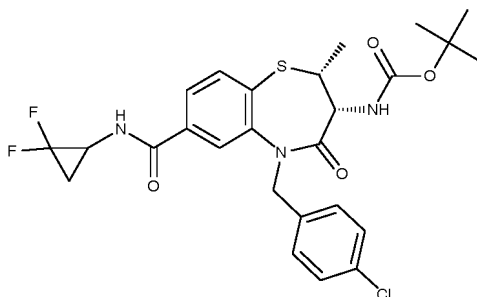


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 37 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,3 min, M/Z (ES-) 549 [M-H+] 99 % UV

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,22 (s, 1H), 8,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 5,36 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,2, 7,7 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 3,13 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,32 - 1,28 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

20 **Síntesis de N-[(2R,3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(2,2-difluorociclopropil)-carbamoyl]-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-30)**

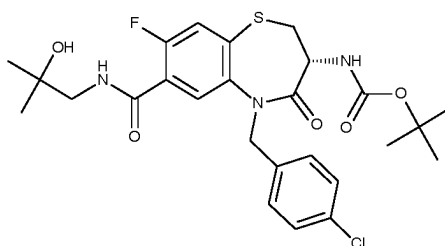


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 33 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,35 min, M/Z (ES+) 574/576 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,96 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,30 (s, 4H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,47 - 5,34 (m, 1H), 4,90 (dd, J = 15,7, 3,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,39 - 1,25 (m, 12H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(2-hidroxi-2-metil-propil)carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-31)

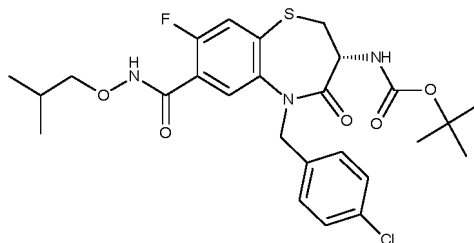


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 47 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,36 min, M/Z (ES+) 574/576 [M+Na+] UV al 100 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 5,56 (s, 1H), 5,50 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,71 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 2H), 2,93 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,31 (s, 6H) [2 X NH no visible]

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(2-metilpropoxi)-carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-32)

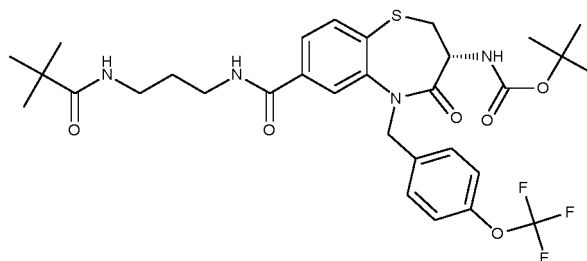


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite vidrioso de color amarillo con un rendimiento del 98 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,51 min, M/Z (ES+) 574/576 [M+Na+] UV al 97 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,12 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 4H), 5,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 11,6, 7,1 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H)

Síntesis de N-[(3R)-7-[[3-(2,2-dimetilpropanamido)propil]carbamoyl]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-33)

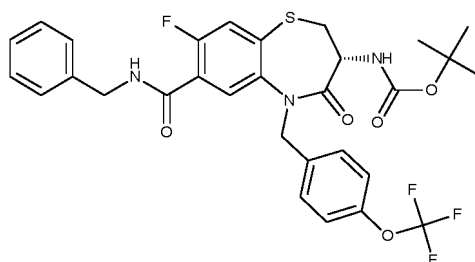


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 23 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=4,31 min, M/Z (ES+) 653 [M+H+] UV al 99 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,07 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,63 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 3,45 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 4,97 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 14,6, 7,1 Hz, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,64 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

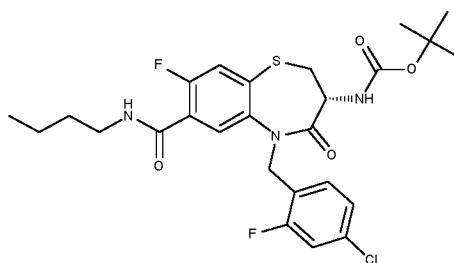
Síntesis de N-[(3R)-7-(bencilcarbamoyl)-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-34)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 53 % (pureza del 92 % por RMN)

5 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 8H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 5,55 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 4,67 (td, J = 14,8, 6,3 Hz, 3H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoyl)-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-35)

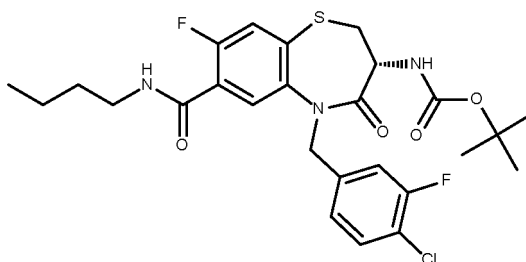


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido con un rendimiento del 75 %.

CLEM: METCR1416 genérico 7 minutos, tr=4,89 min, M/Z (ES+) 576/578 [M+Na+] UV al 100 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 6,73 - 6,59 (m, 1H), 5,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 3,48 (dc, J = 13,2, 6,5 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,62 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,46 - 1,40 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoyl)-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-36)

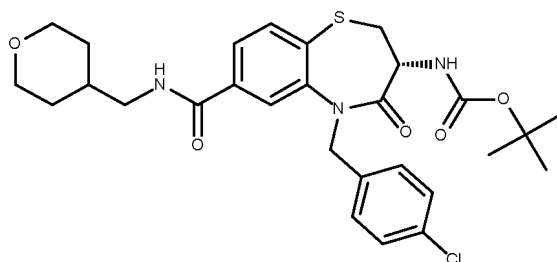


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 68 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,56 min, M/Z (ES+) 576/578 [M+Na+] UV al 90 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 5,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 2H), 2,94 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 1,48 - 1,41 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(oxan-4-ilmetil)carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-37)

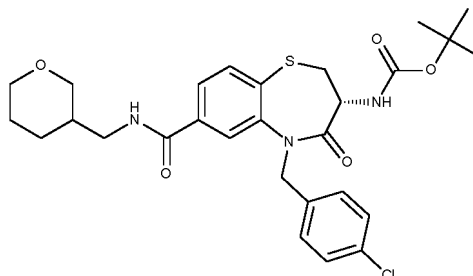


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,37 min, M/Z (ES+) 560/562 [M+H+] UV al 98 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 4H), 6,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 11,3, 3,2 Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,46 - 3,27 (m, 4H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,87 (ddt, J = 11,6, 8,4, 4,2 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 11H)

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(oxan-3-ilmetil)carbamoiil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-38)**

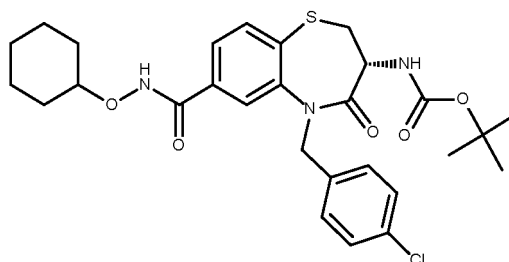


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 74 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,4 min, M/Z (ES+) 560/562 [M+H+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,61 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 4H), 5,27 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,12 (dt, J = 12,3, 8,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 3H), 3,26 - 2,92 (m, 4H), 1,76 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,26 (s, 2H).

- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(ciclohexiloxi)carbamoiil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-39)**

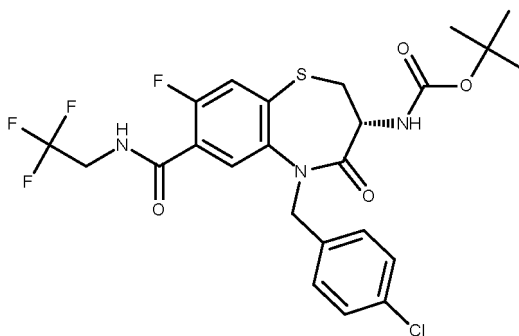


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 84 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,52 min, M/Z (ES+) 582/584 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 1,16 - 1,49 (m, 14H), 1,51 - 1,63 (m, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,92 - 2,06 (m, 2H), 2,89 (t, J = 11,27 Hz, 1H), 3,52 - 3,76 (m, 1H), 3,84 - 4,15 (m, 1H), 4,28 - 4,47 (m, 1H), 4,63 - 4,88 (m, 1H), 5,31 - 5,45 (m, 1H), 5,51 - 5,80 (m, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 4H), 7,42 - 7,95 (m, 3H), 9,73 (s, 1H)

- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoiil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-40)**

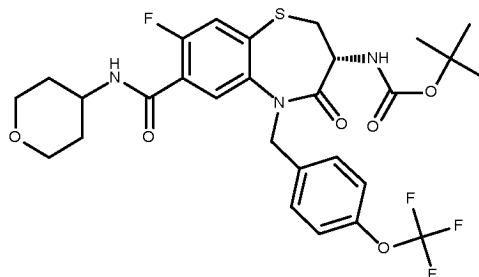


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 71 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,48 min, M/Z (ES+) 584/586 [M+Na+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 6,92 (dt, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 5,63 - 5,44 (m, 2H), 4,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 4,16 (ddt, J = 24,6, 16,9, 8,1 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-7-[(oxan-4-yl)carbamoil]-4-oxo-5-{[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-41)

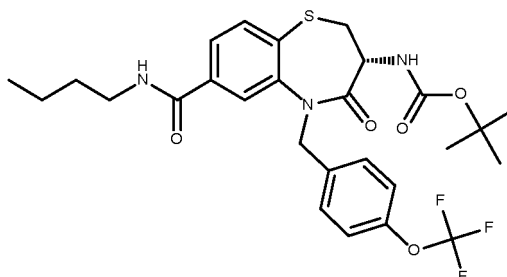


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 67 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,46 min, M/Z (ES+) 614 [M+H+] UV al 92 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,63 - 6,50 (m, 1H), 5,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,00 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 11,7, 9,3, 2,5 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoil)-4-oxo-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-42)

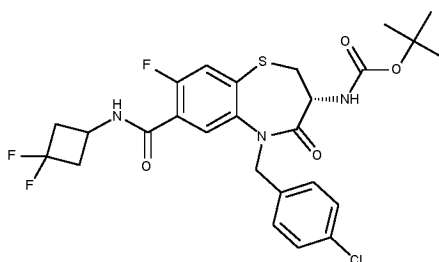


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 85 %.

CLEM: METCR1278 Convencional 3,5 minutos, tr=2,33 min, M/Z (ES+) 590 [M+Na+] UV al 96 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,50 - 1,67 (m, 11H), 1,70 - 1,82 (m, 2H), 3,11 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,57 (p, J = 6,4 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 6,6, 11,0 Hz, 1H), 4,60 (dt, J = 7,7, 11,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,16 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 - 7,82 (m, 2H), 7,93 (s, 1H)

Síntesis de N-[(3R)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-7-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-43)

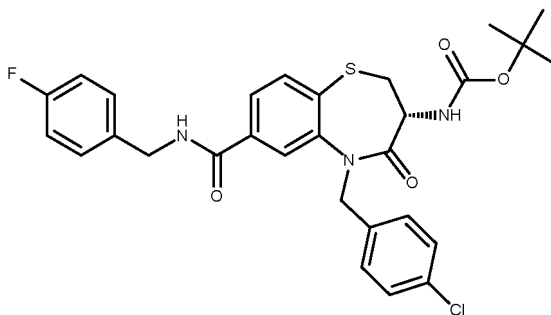


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 40 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,52 min, M/Z (ES+) 592/594 [M + Na+] UV al 88 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,03 - 2,91 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-44)**

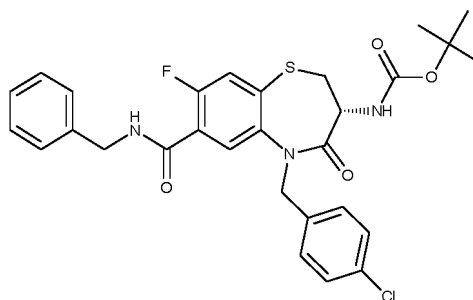


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 73 %.

CLEM: METCR 1278 Genérico 3 minutos, tr=2,26 min, M/Z (ES+) 570/572 [M+H+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 3H), 7,19 (d, J = 3,3 Hz, 5H), 6,32 (s, 1H), 5,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 8,4, 5,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 1,39 (s, 9H). [NH no visible]

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-7-(bencilcarbamoil)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-45)**

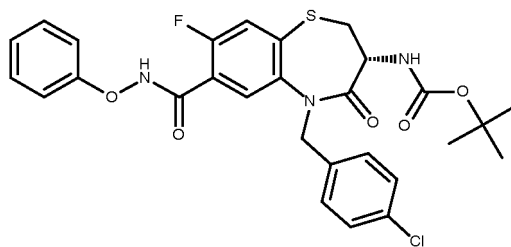


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,56 min, M/Z (ES+) 592/594 [M+Na+] UV al 99 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,04 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 9H), 5,22 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 4,17 (dt, J = 12,1, 7,4 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,41 - 1,25 (m, 9H).

- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-(fenoxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-46)**

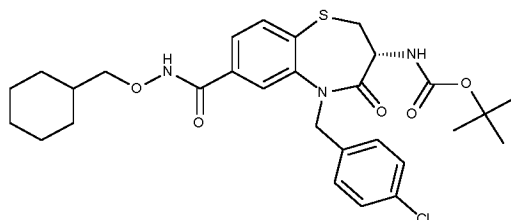


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 67 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,5 min, M/Z (ES+) 594/596 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,39 (s, 9H), 2,96 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 6,4, 10,8 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 7,2, 11,7 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 3H), 7,19 (s, 4H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(ciclohexilmetoxi)carbamoi]l]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-47)**

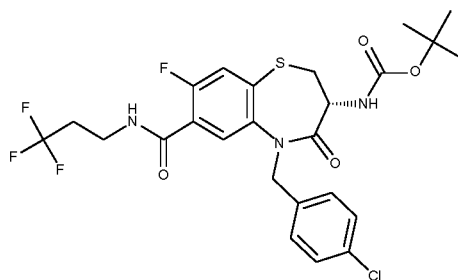


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 73 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,61 min, M/Z (ES+) 596/598 [M+Na+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 0,87 - 1,08 (m, 2H), 1,08 - 1,33 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,58 - 1,91 (m, 6H), 2,89 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,53 - 3,71 (m, 1H), 3,71 - 4,00 (m, 2H), 4,27 - 4,48 (m, 1H), 4,55 - 4,87 (m, 1H), 5,30 - 5,50 (m, 1H), 5,50 - 5,83 (m, 1H), 7,06 - 7,24 (m, 4H), 7,38 - 7,81 (m, 3H), 9,71 (s, 1H)

- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoi]l]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-48)**

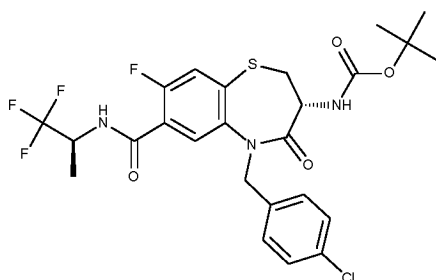


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 64 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,55 min, M/Z (ES+) 598/600 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,68 - 5,44 (m, 2H), 4,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,84 - 3,64 (m, 3H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,49 (ddt, J = 17,0, 10,8, 5,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]carbamoi]l]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-49)**

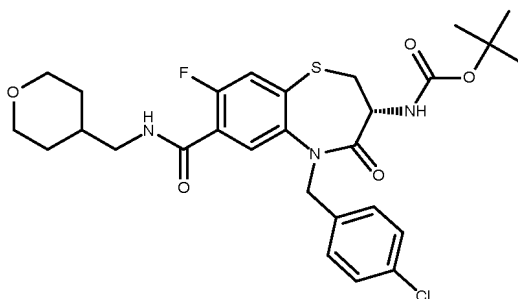


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 70 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,54 min, M/Z (ES+) 598/600 [M+Na+] UV al 99 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 6,70 (dd, J = 13,4, 9,4 Hz, 1H), 5,64 - 5,39 (m, 2H), 5,12 - 4,77 (m, 1H), 4,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H)

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(oxan-4-ilmetil)-carbamoi]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-50)

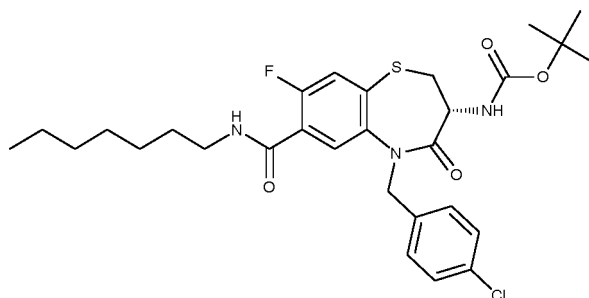


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido con un rendimiento del 76 %.

CLEM: METuPLCAB101 uPLC 7 minutos, tr=3,8 min, M/Z (ES+) 578/580 [M+H+] UV al 98 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 4H), 6,76 (dt, J = 12,7, 5,9 Hz, 1H), 5,61 - 5,47 (m, 2H), 4,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 11,4, 3,9 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 4H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,89 (ttt, J = 10,7, 7,1, 3,7 Hz, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,44 - 1,33 (m, 11H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-(heptilcarbamoi)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-51)

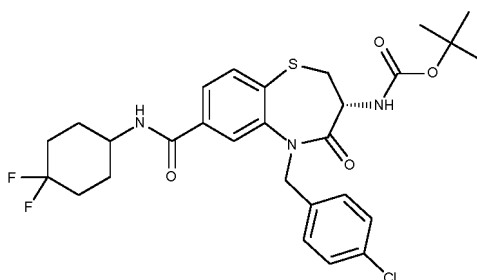


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 60 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,78 min, M/Z (ES+) 600/602 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,44 (s, 1H), 7,66 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 4H), 5,20 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 11,1, 6,9 Hz, 1H), 3,21 (dt, J = 13,6, 7,0 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,31 (m, 17H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoi]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-52)

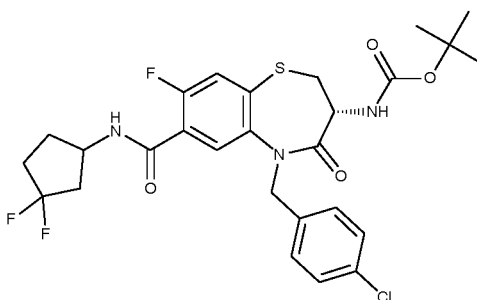


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 56 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,6 min, M/Z (ES+) 602/604 [M+Na+] UV al 99 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 4H), 5,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,12 (dt, J = 12,2, 7,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 30,8 Hz, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 4H), 1,64 (c, J = 12,3, 11,2 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(3,3-difluorociclo-pentil)carbamoil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-53)**

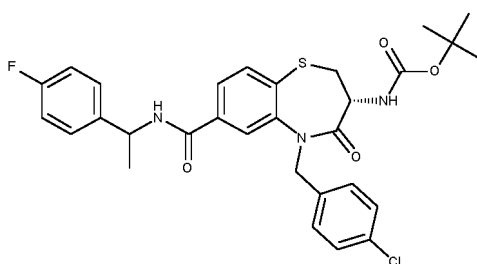


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 33 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,53 min, M/Z (ES+) 606/608 [M+Na+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (c, J = 8,5 Hz, 4H), 5,26 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,39 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,1, 8,0 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,34 - 2,03 (m, 5H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-S-[(4-clorofenil)metil]-7-1-[(4-fluorofenil)etil]-carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-54)**

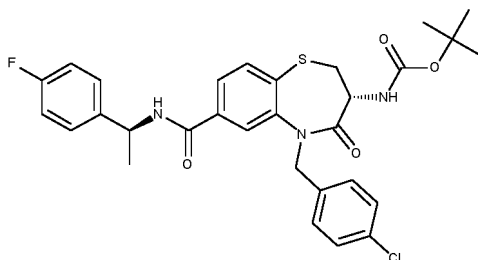


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 74 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,64 min, M/Z (ES+) 584 [M+H+] UV al 99 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 0H), 7,75 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 3H), 7,29 (s, 4H), 7,16 (td, J = 8,9, 2,3 Hz, 2H), 5,28 (dd, J = 15,7, 5,4 Hz, 1H), 5,20 - 5,11 (m, 1H), 4,94 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,2, 7,7 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,48 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-55)**

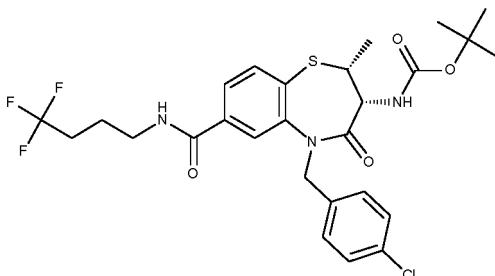


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 86 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,54 min, M/Z (ES+)606/608 [M+Na+] UV al 99 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,29 (s, 4H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 1H), 4,94 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 11,5, 6,8 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

- 10 **Síntesis de N-[(2R,3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-2-metil-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-56)**

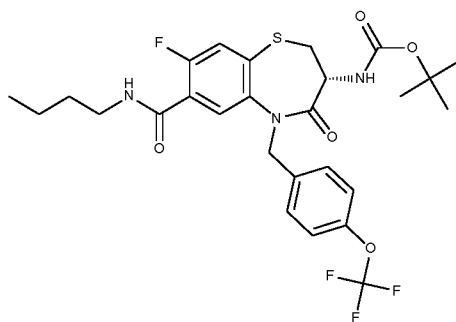


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 80 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,61 min, M/Z (ES+) 608/610 [M+Na+] UV al 98 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,68 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,30 (s, 4H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 1,76 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 12H).

- Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoil)-8-fluoro-4-oxo-5-[(4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-57)**

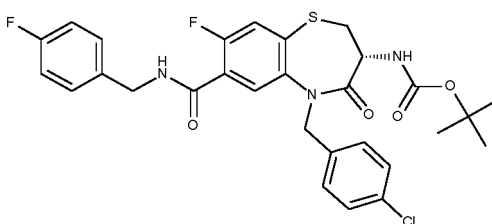


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 64 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 2 minutos, tr=4,91 min, M/Z (ES+) 608 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,45 (s, 1H), 7,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,20 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 12,0, 7,4 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 3,12 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,48 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,40 - 1,21 (m, 11H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(4-fluorofenil)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-58)**

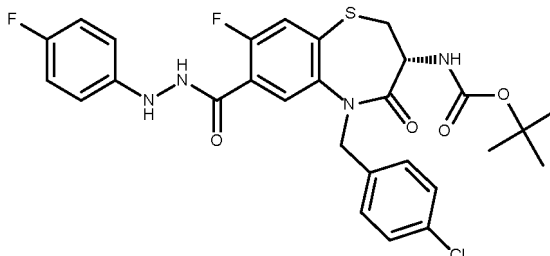


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 83 %.

CLEM: METuPLCAB101 uPLC 7 minutos, tr=4,29 min, M/Z (ES+) 588 [M+H+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,08 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,20 (d, J = 1,3 Hz, 4H), 7,08 - 6,95 (m, 3H), 5,60 - 5,50 (m, 2H), 4,70 - 4,57 (m, 3H), 4,39 (dt, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[N'-(4-fluorofenil)-hidrazinacarbonil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-59)

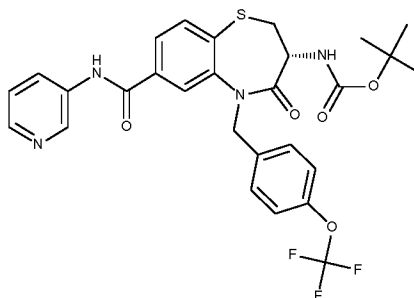


- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 21 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,48 min, M/Z (ES+) 611/613 [M+Na+] UV al 97 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,40 (s, 9H), 2,96 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 6,4, 10,9 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 7,2, 13,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 - 6,91 (m, 2H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 7,19 (s, 4H), 7,44 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 12,0 Hz, 1H) [NH no visible].

Síntesis de N-[(3R)-4-oxo-7-[(piridin-3-il)carbamoil]-5-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-60)

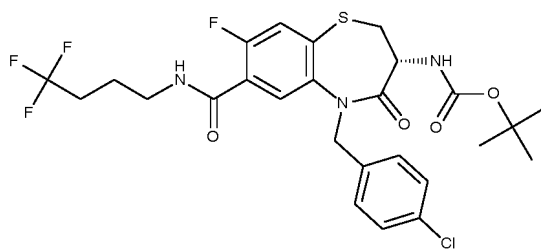


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 55 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,31 min, M/Z (ES+) 589 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,61 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 4,0 Hz, 3H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,36 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,20 (dt, J = 12,2, 7,7 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-61)

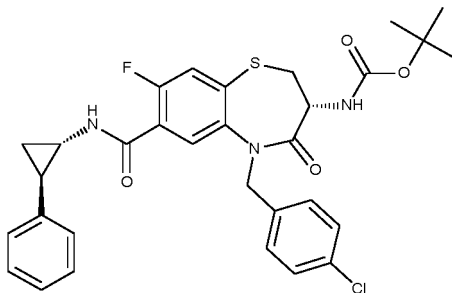


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 78 %.

CLEM: METuPLCAB101 uPLC 7 minutos, tr=4,2 min, M/Z (ES+) 590/592 [M+H+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 6,76 (dt, J = 12,3, 5,9 Hz, 1H), 5,61 - 5,49 (m, 2H), 4,64 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 13,7, 7,1 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 3,55 (dh, J = 13,4, 6,8 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 1,92 (dt, J = 14,8, 6,9 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]carbamoyl]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-62)**

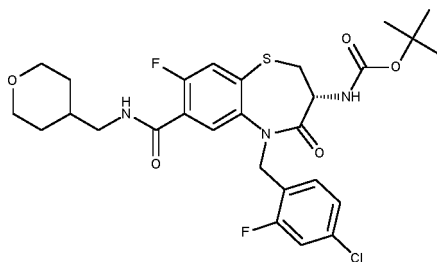


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 48 %.

- 15 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,62 min, M/Z (ES-) 594 [M-H+] 100 % UV

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,79 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (c, J = 8,3 Hz, 7H), 5,27 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,0, 8,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,13 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,19 - 1,11 (m, 2H). [2 x NH no visible]

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(oxan-4-ilmetil)carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-63)**

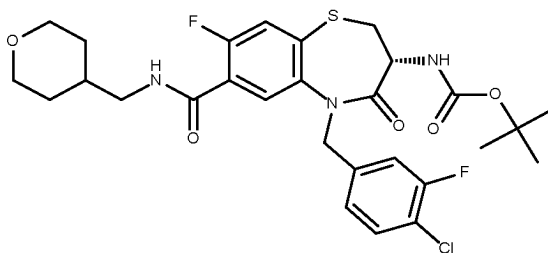


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido con un rendimiento del 77 %.

- 25 CLEM: METCR1416 genérico 7 min, tr=4,49 min, M/Z (ES+) 618/620 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,08 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 1H), 5,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 11,3, 3,9 Hz, 2H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,47 - 3,30 (m, 4H), 2,89 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,42 - 1,36 (m, 11H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(oxan-4-ilmetil)carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-64)**

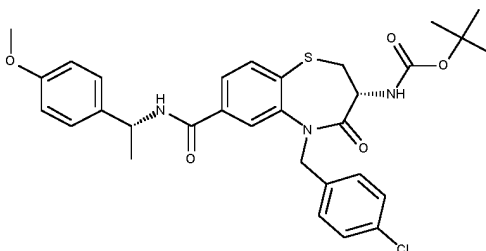


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 44 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,42 min, M/Z (ES+) 618/620 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 7,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 11,6, 3,9 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 3,48 - 3,29 (m, 4H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,67 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,44 - 1,33 (m, 11H). [2 X NH no visible]

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[[1R]-1-(4-metoxifenil)etil]-carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-65)**

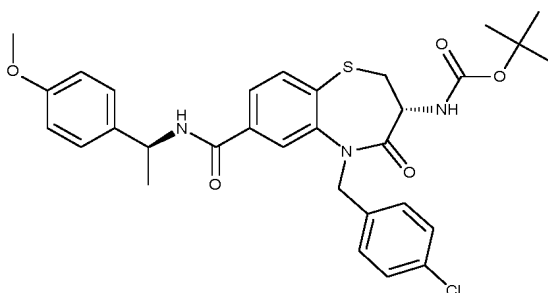


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 73 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,52 min, M/Z (ES+) 596/598 [M+H+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 6H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,17 - 5,04 (m, 1H), 4,94 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,13 (dt, J = 12,3, 7,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,11 (s, 1H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,26 (s, 1H). [NH no visible]

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[[1S]-1-(4-metoxifenil)etil]-carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-66)**

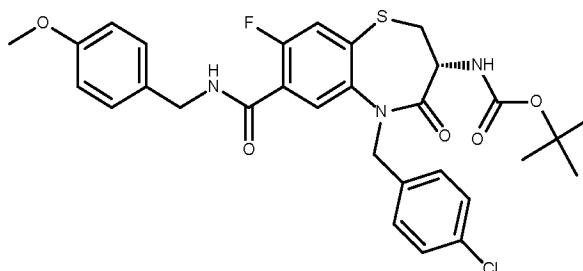


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 64 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,61 min, M/Z (ES+) 596/598 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,12 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[[4-metoxifenil)-metil]carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-67)**

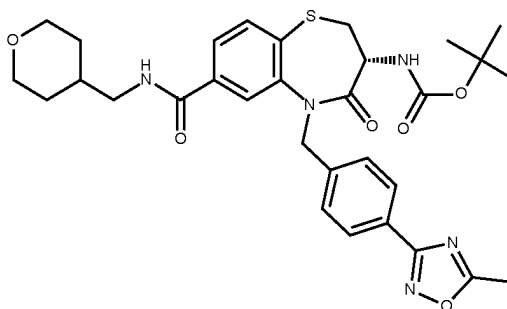


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 86 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=4,22 min, M/Z (ES+) 600/602 [M+Na+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, cloroformo-d) d 8,09 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H, parcialmente oscurecido por CHCl₃), 7,22 - 7,18 (m, 4H), 6,92 - 6,88 (m, 2H), 5,59 - 5,50 (m, 2H), 4,68 - 4,55 (m, 3H), 4,39 (dt, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

10 **Síntesis de N-[(3R)-5-1[4-(S-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-7-[(oxan-4-ilmetil)carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-68)**

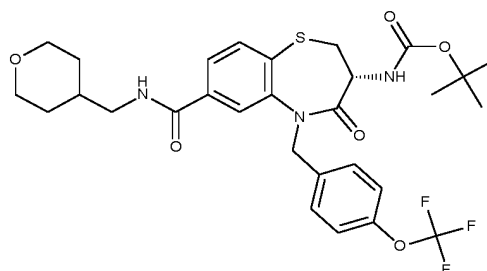


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 61 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,3 min, M/Z (ES-) 606 [M-H+] 100 % UV

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) d 8,66 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 3H), 7,68 (s, 2H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 11,0, 3,1 Hz, 2H), 3,47 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,76 (ddd, J = 11,2, 7,4, 4,0 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,16 (cd, J = 12,4, 4,6 Hz, 2H).

20 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(oxan-4-ilmetil)carbamoil]-4-oxo-5-1[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-69)**

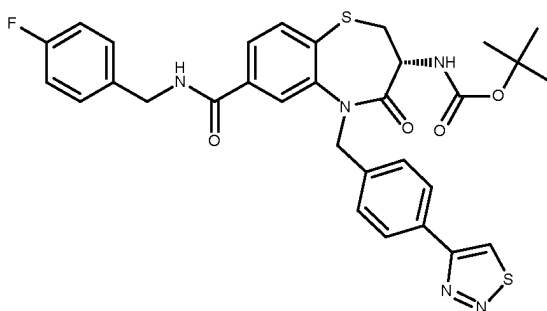


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 72 %.

CLEM: METCR1278 Convencional 3,5 minutos, tr=2,15 min, M/Z (ES+) 632 [M+Na+] UV al 97 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, cloroformo-d) d 1,30 - 1,46 (m, 11H), 1,64 - 1,72 (m, 2H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,92 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,46 (m, 4H), 3,69 (dd, J = 6,6, 10,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 3,6, 11,3 Hz, 2H), 4,42 (dt, J = 7,2, 13,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,12 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H)

30 **Síntesis de N-[(3R)-7-1[4-(4-fluorofenil)metil]carbamoil]-4-oxo-5-1[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-70)**

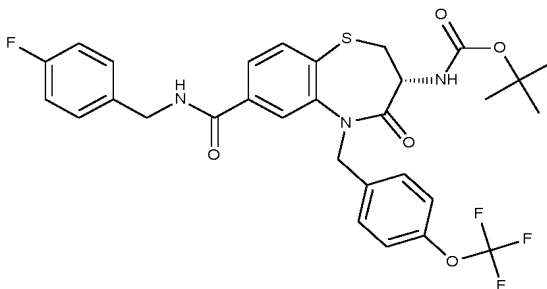


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 46 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES+) 642 [M+Na+] UV al 100 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 9,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 7,35 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,46 (c, J = 9,2 Hz, 2H), 4,18 (dt, J = 12,3, 7,8 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

10 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(4-fluorofenil)metil]carbamoil]-4-oxo-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-71)**

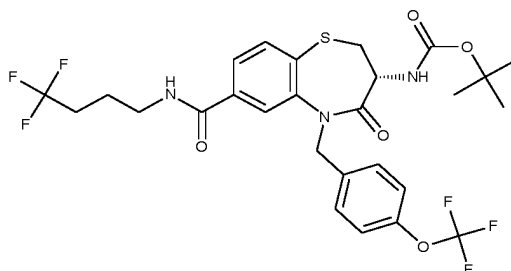


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 81 %.

CLEM: METCR1278 Convencional 3,5 minutos, tr=2,34 min, M/Z (ES+) 642 [M+Na+] UV al 100 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, cloroformo-d) δ 1,39 (s, 9H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 6,6, 11,0 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 7,3, 11,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,64 (m, 2H), 4,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (t, J = 5,00 Hz, 1H), 7,00 - 7,09 (m, 4H), 7,27 - 7,33 (m, 4H), 7,49 (dd, J = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 1H).

20 **Síntesis de N-[(3R)-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-72)**

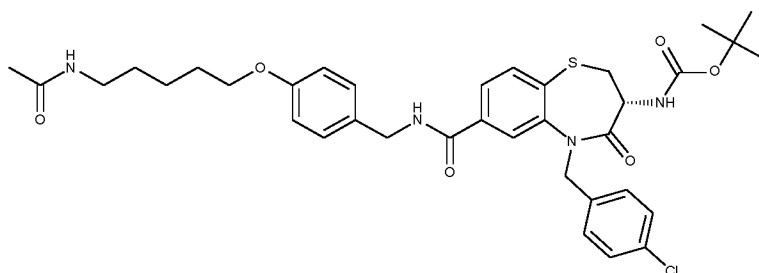


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 78 %.

CLEM: METCR1278 Convencional 3,5 minutos, tr=2,31 min, M/Z (ES+) 644 [M+Na+] UV al 96 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, cloroformo-d) δ 1,40 (s, 9H), 1,90 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 2,12 - 2,26 (m, 2H), 2,92 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,53 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 6,6, 10,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,48 (m, 1H), 4,86 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H)

30 **Síntesis de N-[(3R)-5-[4-(clorofenil)metil]-7-[(5-acetamidopentil)-oxi]fenil]metil]-carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-73)**

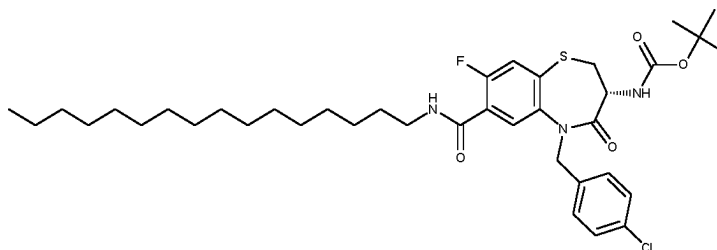


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis con un rendimiento del 75 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,39 min, M/Z (ES+) 695/696 [M+H+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 4H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,41 (cd, J = 15,0, 6,1 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,47 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,03 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,70 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,47 - 1,30 (m, 13H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-(hexadecilcarbamoi)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-74)**

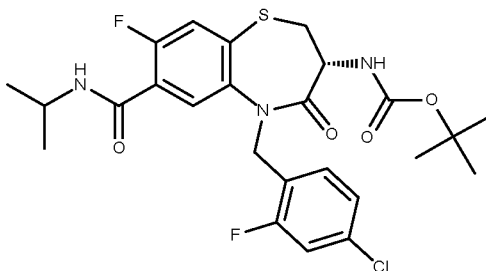


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente con un rendimiento del 47 %.

- 15 CLEM: METCR1981 Hidrófobo 3 min, tr=2,69 min, M/Z (ES+) 726/728 [M+Na+] UV al 92 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,44 (s, 1H), 7,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 5,21 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,1, 7,7 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 40H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(propan-2-il)carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-75)**

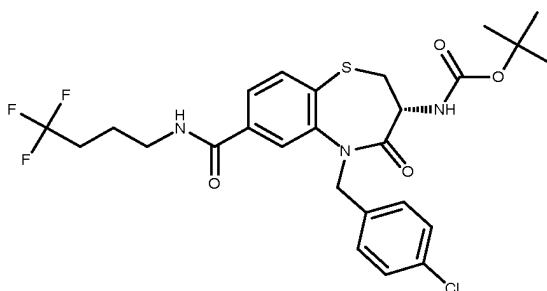


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 60 %.

- 25 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,52 min, M/Z (ES+) 562/564 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 12,0, 7,8 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)-carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-76)**

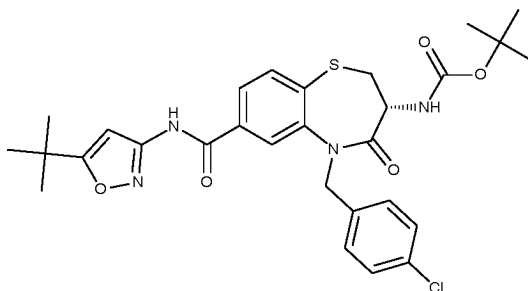


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 32 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,52 min, M/Z (ES+) 594/596 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 4H), 6,11 (s, 1H), 5,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 3,53 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,27 - 2,09 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

10 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(5-tert-butyl-1,2-oxazol-3-yl)carbamoyl]-5-[(4-clorofenil)-metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de tert-butilo (Intermedio VIII-77)**

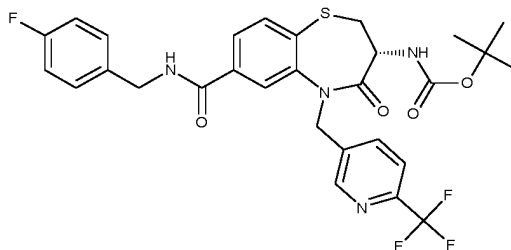


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 26 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,62 min, M/Z (ES-) 583/585 [M-H+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 9,19 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 2H), 7,23 (s, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-7-[(4-fluorofenil)metil]carbamoyl]-4-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-yl]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de tert-butilo (Intermedio VIII-78)

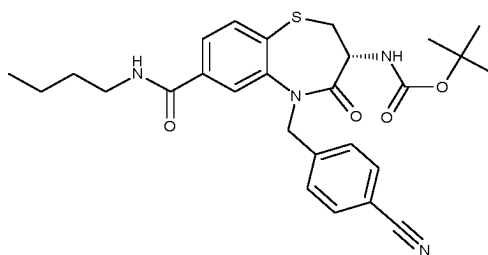


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 63 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES+) 627 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 8,61 (s, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,39 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,69 - 4,58 (m, 2H), 4,44 (dt, J = 11,5, 7,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 11,0, 6,7 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoyl)-5-[(4-cianofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de tert-butilo (Intermedio VIII-79)

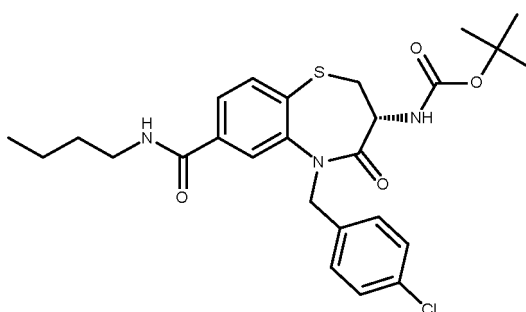


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 53 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,47 min, M/Z (ES+) 509 [M+H+] UV al 57 %

5

Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoyl)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-80)



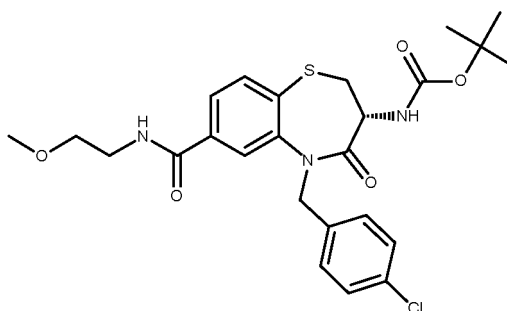
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 89 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,67 min, M/Z (ES+) 518/520 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,3 Hz, 4H), 6,00 (s, 1H), 5,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 11,7, 7,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,52 - 3,34 (m, 2H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,66 - 1,49 (m, 3H), 1,46 - 1,41 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

15

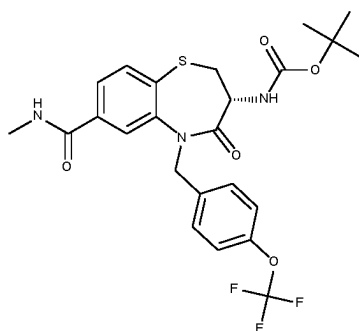
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(2-metoxietil)carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-81)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin análisis o purificación adicional.

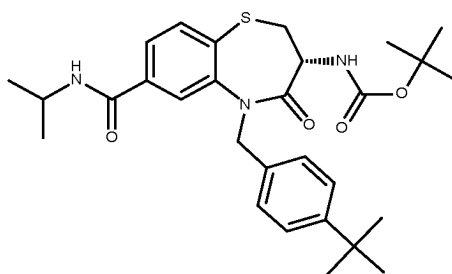
20

Síntesis de N-[(3R)-7-(metilcarbamoyl)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-82)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin análisis o purificación adicional.

5 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-*tert*-butilfenil)metil]-4-oxo-7-[(propan-2-il)carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-83)**

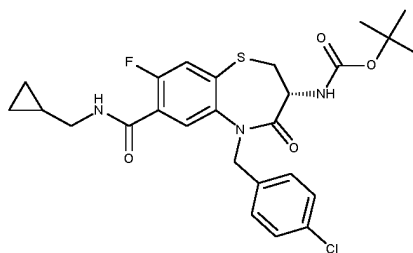


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 62 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,76 min, M/Z (ES+) 526 [M+H+] UV al 92 %

10 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,62 (dd, J = 6,1,5,0 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,42 (dt, J = 11,2, 7,4 Hz, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,24 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 3,1 Hz, 3H).

15 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(ciclopropilmetil)carbamoi]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-84)**

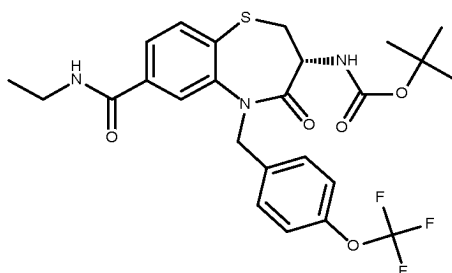


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 62 %.

CLEM METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,52 min, M/Z (ES-) 534/536 [M-H+] UV al 99 %

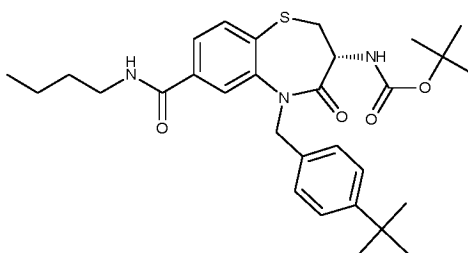
20 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 4H), 5,21 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,1,7,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,17 - 3,12 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,05 - 0,95 (m, 1H), 0,51 - 0,37 (m, 2H), 0,22 (c, J = 4,9, 4,4 Hz, 2H).

25 **Síntesis de N-[(3R)-7-(etilcarbamoi)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-85)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin análisis o purificación adicional.

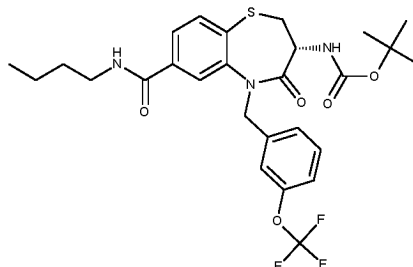
5 **Síntesis de N-[(3R)-7-(butylcarbamoyl)-5-[(4-*tert*-butilfenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-86)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 65 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,85 min, M/Z (ES+) 540 [M+H+] UV al 99 %

10 **Síntesis de N-[(3R)-7-(butylcarbamoyl)-4-oxo-5-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-87)**

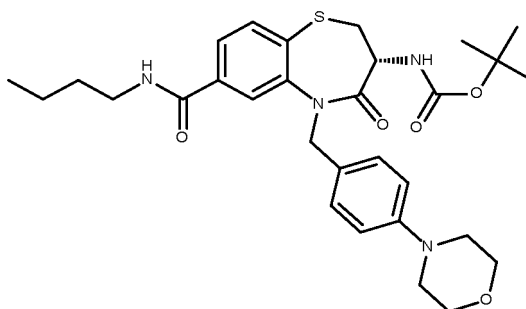


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 81 %.

15 CLEM: METUPLCMS-A-004., tr=1,7 min, M/Z (ES+) 568 [M+H+] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,69 - 1,54 (m, 3H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 12,9, 7,0 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 4,44 (dt, J = 11,3, 7,2 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 7,49 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H). [NH no visible]

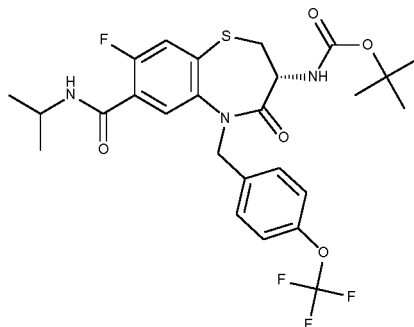
20 **Síntesis de N-[(3R)-7-(butylcarbamoyl)-5-[[4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-88)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 34 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,47 min, M/Z (ES+) 569 [M+H+] UV al 95 %

5 **Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-4-oxo-7-[(propan-2-il)carbamoi]l]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-89)**

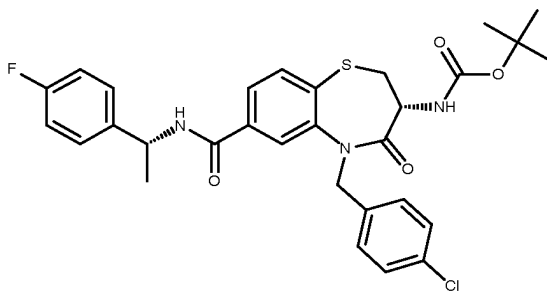


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 55 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,55 min, M/Z (ES+) 572 [M+H+] UV al 92 %

10 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,56 - 6,43 (m, 1H), 5,61 - 5,47 (m, 2H), 4,69 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 11,0, 6,5 Hz, 1H), 2,96 - 2,90 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[[4-clorofenil]metil]-7-[(1R)-1-(4-fluorofenil)-etil]carbamoi]l]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-90)

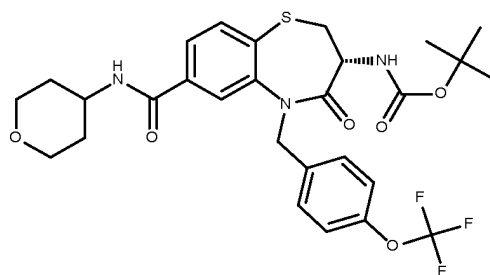


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 96 %.

CLEM: METCR1416, genérico 7 minutos, tr=3,32 min, M/Z (ES+) 484/486 [M+H-boc] UV al 97 %

20 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 2H), 7,31 (c, J = 8,6 Hz, 4H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 1H), 3,62 - 3,56 (m, 1H), 3,18 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). [NH no visible]

Síntesis de N-[(3R)-7-[(oxan-4-il)carbamoi]l]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-91)



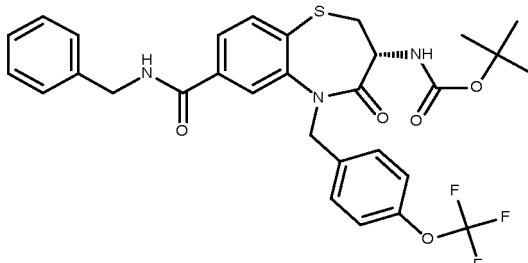
25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 46 %.

CLEM: METUPLCMS-A-004, tr=1,53 min, M/Z (ES+) 596 [M+H+] UV al 80 %

30 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H),

5,42 - 5,27 (m, 2H), 4,88 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,8, 3,7 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 3,69 (dd, J = 11,0, 6,7 Hz, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 2,92 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H). [NH no visible]

5 **Síntesis de N-[(3R)-7-(bencilcarbamoil)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-92)**

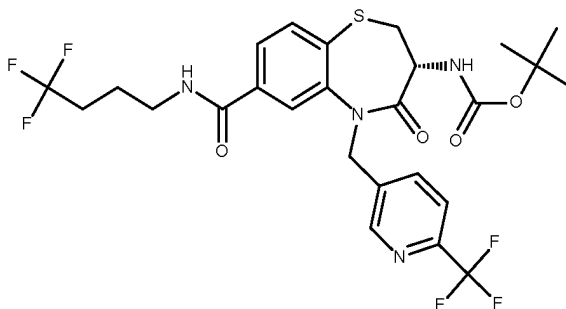


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 78 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=4,14 min, M/Z (ES+) 602 [M+H+] UV al 92 %

10 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 1,39 (s, 9H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,69 - 4,57 (m, 2H), 4,84 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 7H), 7,49 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

15 **Síntesis de N-[(3R)-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-93)**

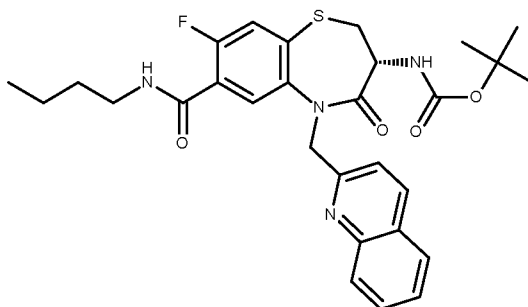


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 35 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES+) 629 [M+Na] UV al 100 %

20 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,59 (s, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 11,6, 7,5 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,55 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 2H), 1,92 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

25 **Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoil)-8-fluoro-4-oxo-5-(quinolin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-94)**



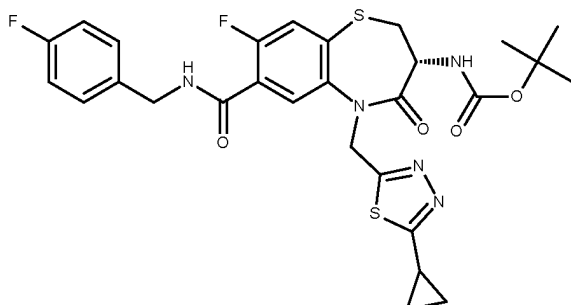
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 66 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES+) 553 [M+H+] UV al 100 %

30 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,26 - 1,49 (m, 11H), 1,60 (dt, J = 7,2,

14,5 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,45 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 6,5, 10,7 Hz, 1H), 4,40 - 4,59 (m, 1H), 5,26 - 5,49 (m, 2H), 5,49 - 5,63 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,37 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,78 (m, 2H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

5 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-7-[(4-fluorofenil)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-95)**

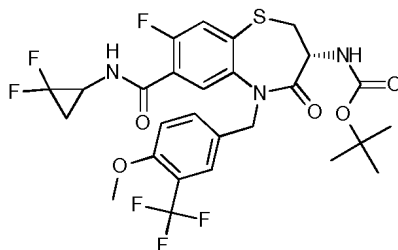


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 46 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,36 min, M/Z (ES+) 602 [M+Na+] UV al 100 %

10 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,16 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,68 (m, 1H), 5,58 - 5,45 (m, 2H), 5,13 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 2,86 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,25 - 1,17 (m, 2H), 1,13 - 1,06 (m, 2H).

15 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoil]-8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-96)**

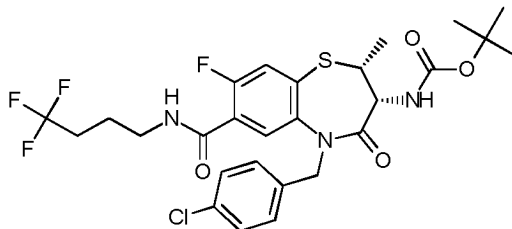


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 59 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,28 min, M/Z (ES+) 641,90 [M+Na+] UV al 97 %

20 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 15,5, 9,4 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,1, 7,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 11,3, 7,0 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H).

25 **Síntesis de N-[(2R,3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-2-metil-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-97)**

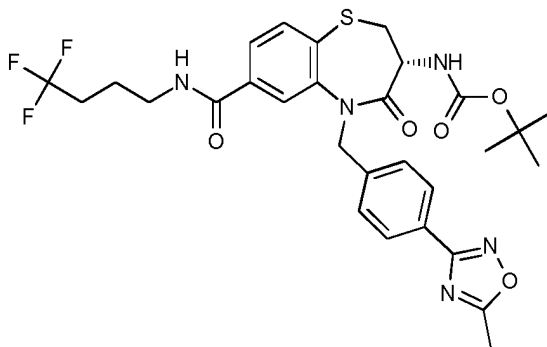


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 78 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,42 min, M/Z (ES+) 625,95/627,90 [M+Na+] UV al 83 %

30 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 4H), 6,77 (dt, J = 12,3, 5,8 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,98 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,55 (dp, J = 13,8, 6,9 Hz, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 1,91 (dt, J = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoiil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-98)

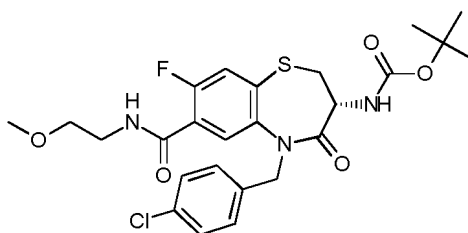


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 92 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,27 min, M/Z (ES+) 642 [M+Na+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,38 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 14,0, 7,6 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 10,3, 7,0 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18 - 2,02 (m, 2H), 1,80 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H). [NH no visible]

Síntesis de N-[(3R)-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-7-[(2-metoxietil)carbamoiil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-99)

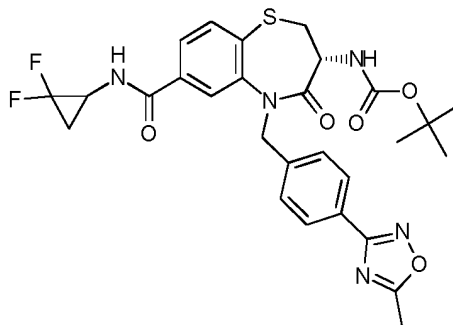


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 47 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,25 min, M/Z (ES+) 559,90/561,90 [M+Na+], 482,35/483,95 [M-tBu+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 4H), 5,21 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,2, 7,6 Hz, 1H), 3,52 - 3,37 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,12 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoiil]-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-100)



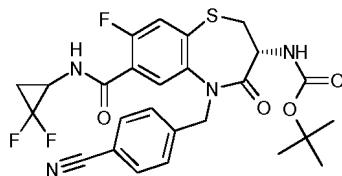
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 34 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 608 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,92 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,47 - 6,34 (m, 1H), 5,66 - 5,57 (m, 1H), 5,45 (dd, J = 15,2, 2,4 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 15,2, 6,1 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 11,5, 7,5 Hz, 1H), 3,68 (ddd, J = 10,3, 6,5, 2,9 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,89 (ddd, J = 12,9, 6,5, 3,3 Hz, 1H), 1,39

(s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-101)

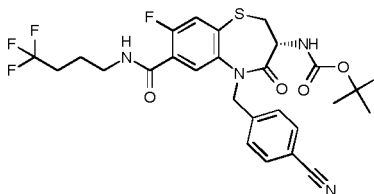


5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 57 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,18 min, M/Z (ES+) 490,95 [M-tBu+H+] UV al 96 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 5,29 (dd, J = 16,1,7,3 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 12,1,7,5 Hz, 1H),
10 3,51 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,90 (m, 1H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-102)

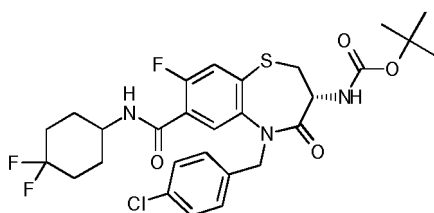


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 76 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,23 min, M/Z (ES+) 524,95 [M-tBu+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 5,28 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 12,3, 7,8 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 3,14 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 2H),
20 1,73 (dt, J = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-103)

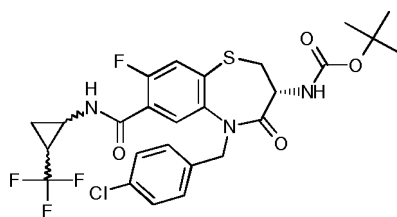


25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 70 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,34 min, M/Z (ES+) 620,10/622,10 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 4H), 5,24 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,2, 8,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,48 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,10 - 1,83 (m, 6H), 1,61 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

30 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(2-(trifluorometil)ciclopropil]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-104)**

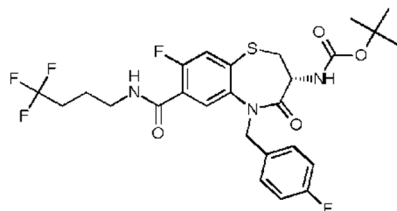


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 61 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,34 min, M/Z (ES+) 610/612 [M+Na+] UV al 86 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 4H), 5,33 - 5,27 (m, 1H), 4,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,1,7,8 Hz, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 3,12 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,28 (m, 1H), 0,89 - 0,86 (m, 1H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-105)**

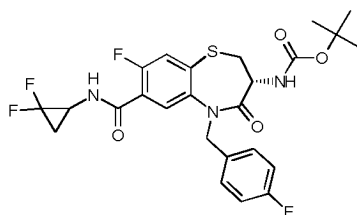


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 87 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,29 min, M/Z (ES+) 518,45 [M-tBu+H+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,82 - 6,70 (m, 1H), 5,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 19,4, 12,9, 6,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1H), 3,56 (dp, J = 14,0, 6,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 1,92 (dt, J = 14,6, 7,0 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoil]-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-106)**

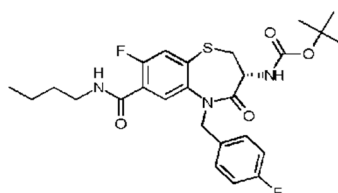


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 69 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,23 min, M/Z (ES+) 484,40 [M-tBu+H+] UV al 98 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,05 (dd, J = 7,0, 4,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,0, 5,5 Hz, 2H), 6,91 (td, J = 8,7, 2,3 Hz, 3H), 5,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,50 (dd, J = 15,0, 7,3 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 15,0, 5,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,94 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,92 (ddd, J = 13,6, 9,7, 7,0 Hz, 1H), 1,48 (dt, J = 14,5, 4,8 Hz, 1H), 1,43 - 1,33 (m, 9H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoil)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-107)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del

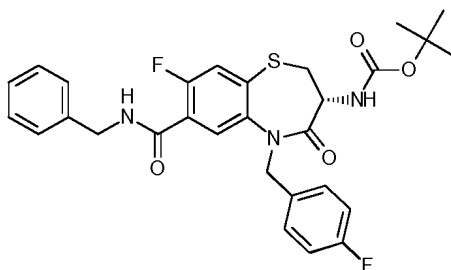
título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 81 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,29 min, M/Z (ES+) 464,45 [M-tBu+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 6,90 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,74 - 6,60 (m, 1H), 5,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,6, 7,1 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,92 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 2H), 1,43 (dd, J = 15,1, 7,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

5

Síntesis de N-[(3R)-7-(bencilcarbamoyl)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-108)



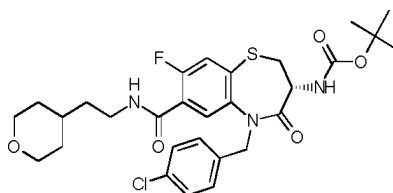
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 80 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,35 min, M/Z (ES+) 498,15 [M-tBu+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,10 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,00 (dt, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 5,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 2H), 4,66 - 4,61 (m, 1H), 4,39 (dt, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

15

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(2-(oxan-4-il)etil]carbamoyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-109)



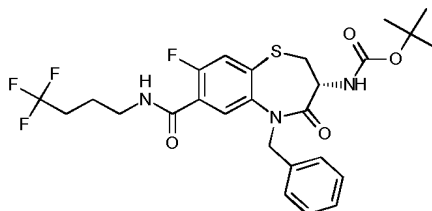
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido esponjoso de color blanquecino con un rendimiento del 85 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,27 min, M/Z (ES+) 614,15/616,20 [M+Na+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (s, 1H), 7,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 5H), 5,22 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,1, 7,7 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 10,3, 4,2 Hz, 3H), 3,48 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 4H), 1,45 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,16 (m, 3H).

25

Síntesis de N-[(3R)-5-bencil-8-fluoro-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil]carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-110)

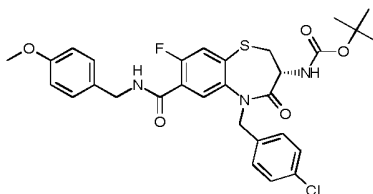


30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 76 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 500,10 [M-tBu+H+], 578,15[M+Na+] UV al 99 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 5H), 5,21 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 12,2, 7,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,14 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 2H), 1,76 - 1,69 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

35

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(4-metoxifenil)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-111)

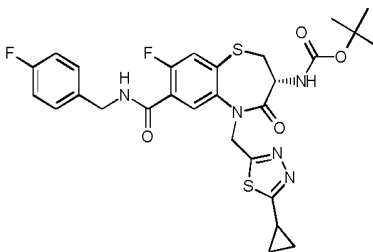


5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 84 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,39 min, M/Z (ES+) 544,10/546,15 [M-tBu+H+] UV al 96 %

Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 8,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 6H), 7,05 - 6,88 (m, 3H), 5,68 - 5,53 (m, 2H), 4,76 - 4,63 (m, 3H), 4,53 - 4,37 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (dd, J = 10,9, 6,7 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-7-[(4-fluorofenil)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-112)**

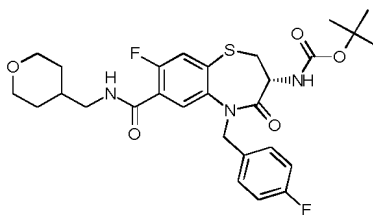


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 86 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,19 min, M/Z (ES+) 546,1 [M-tBu+H+], 602,5 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,19 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 1H), 5,59 - 5,44 (m, 2H), 5,12 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 2H), 4,39 (dt, J = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,0, 6,7 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,22 - 1,17 (m, 2H), 1,11 - 1,06 (m, 2H).

20 **Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-7-[(oxan-4-il)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-113)**

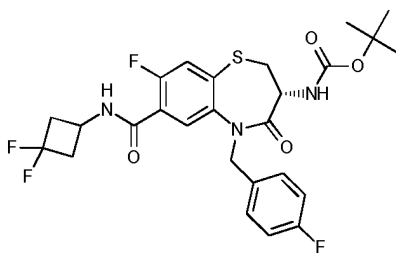


25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 76 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,18 min, M/Z (ES+) 584 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,81 - 6,70 (m, 1H), 5,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 11,3, 3,9 Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 3,47 - 3,30 (m, 4H), 2,93 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,89 (ttt, J = 10,8, 7,1, 3,8 Hz, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,43 - 1,33 (m, 11H).

30 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-114)**

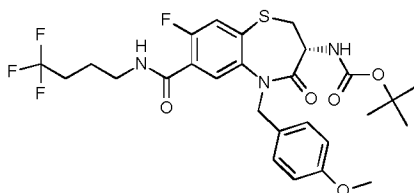


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 86 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,24 min, M/Z (ES+) 576 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,02 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,94 - 6,83 (m, 3H), 5,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 2H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

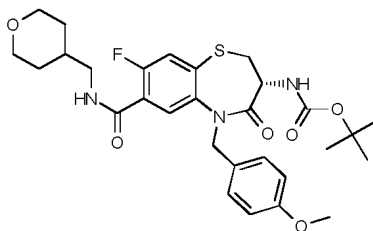
- 10 **Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-115)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 77 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 608,1 [M+Na+], 530,1 [M-tBu+H+] UV al 99 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,23 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 12,1, 8,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 1,74 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,32 - 1,23 (m, 2H).

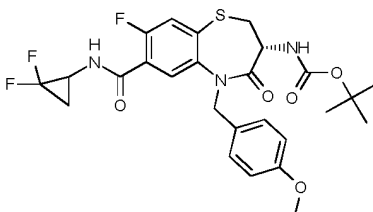
- 20 **Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-7-[(oxan-4-il)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-116)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 80 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,16 min, M/Z (ES+) 596,2 [M+Na+], 518,1 [M-tBu+H+] UV al 96 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,1, 7,6 Hz, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 3H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 1,57 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,23 - 1,12 (m, 2H).

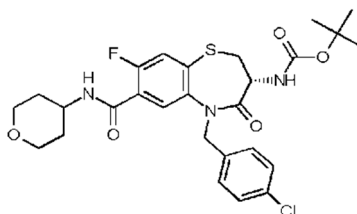
- 30 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoil]-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-117)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 71 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,2 min, M/Z (ES+) 574,1 [M+Na+], 496,05 [M-tBu+H+] UV al 93 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,7, 6,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,23 (dd, J = 15,2, 8,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,1, 7,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 11,1, 6,9 Hz, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 1H).

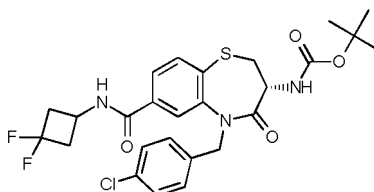
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(oxan-4-il)carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-118)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco con un rendimiento del 60 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 586,15/588,20 [M+Na+] UV al 100 %
Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) d 8,03 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 6,58 (s, 1H), 5,49 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,00 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 1,39 (s, 10H).

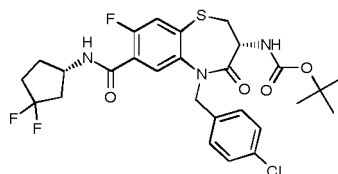
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-119)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 87 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,28 min, M/Z (ES+) 496,10/498,20 [M-tBu+H+], 574,15/576,20 [M+Na+] UV al 97 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 4H), 6,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,45 - 4,76 (m, 2H), 4,42 (dt, J = 14,8, 7,3 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,21 - 3,03 (m, 2H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

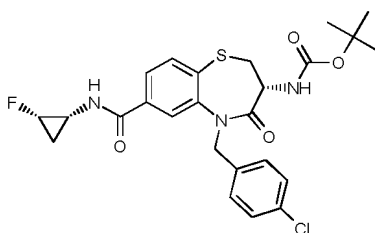
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]carbamoil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-120)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco con un rendimiento del 67 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,32 min, M/Z (ES+) 606,15/608,15 [M+Na+] UV al 99 %
Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 8,02 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 6,80 (dd, J = 13,1, 7,3 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 2H), 4,38 (dt, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,41 - 2,24 (m, 2H), 2,23 - 2,05 (m, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-121)

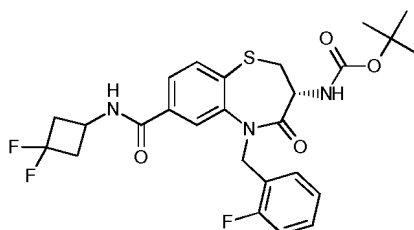


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 63 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,2 min, M/Z (ES+) 542,1/ 544,1 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 4H), 6,26 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 4,77 - 4,68 (m, 1H), 4,42 (dt, J = 11,7, 7,3 Hz, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,36 - 1,20 (m, 2H), 1,14 - 0,98 (m, 1H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]-5-[(2-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-122)**

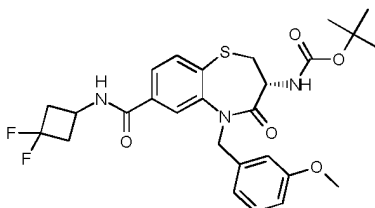


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 79 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 558 [M+Na+] UV al 97 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (c, J = 5,9 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,90 (m, 1H), 6,30 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 19,5, 7,6 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 3,28 - 3,00 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,77 - 2,50 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]-5-[(3-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-123)**

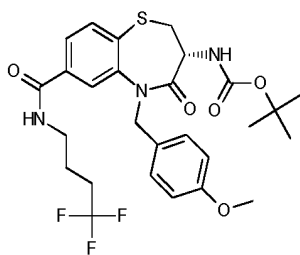


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 73 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 570,15 [M+Na+] UV al 96 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,16 - 4,98 (m, 2H), 4,50 - 4,31 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,67 - 2,42 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,31 - 1,27 (m, 1H).

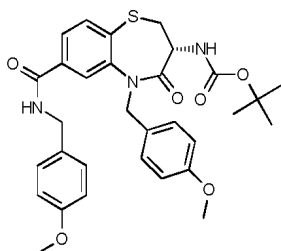
- 30 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-124)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 71 %.

5 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,28 min, M/Z (ES+) 512,1 [M-tBu+H+], 590,1 [M+Na]+ UV al 93 %; Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,24 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,49 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,30 - 2,09 (m, 2H), 1,88 (dt, J = 14,5, 7,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

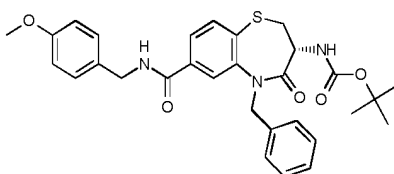
10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-metoxifenil)metil]-7-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-125)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 91 %.

15 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,23 min, M/Z (ES+) 600,25 [M+Na]+ UV al 98 %

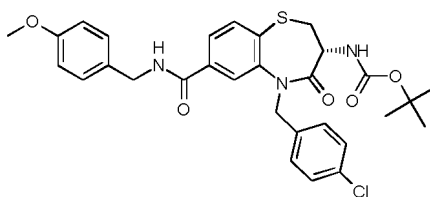
Síntesis de N-[(3R)-5-bencil-7-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-126)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 97 %.

20 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,24 min, M/Z (ES+) 492,1 [M-tBu+H+] UV al 98 %; Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 7H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,20 - 6,08 (m, 1H), 5,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,26 - 5,12 (m, 1H), 5,05 - 4,89 (m, 1H), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,49 - 4,32 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

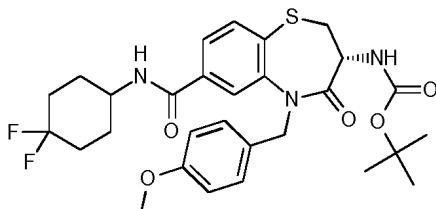
25 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-127)**



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 77 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,3 min, M/Z (ES+) 526,20 [M-tBu+H+], 604,30 [M+Na+] UV al 89 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,11 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 4H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,41 (ddt, J = 20,6, 14,8, 6,6 Hz, 2H), 4,13 (dt, J = 12,1, 8,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H).

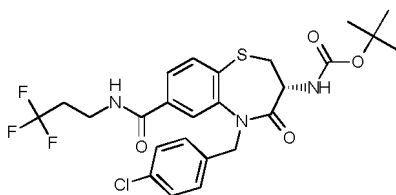
Síntesis de N-[(3R)-7-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoi]-5-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-128)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 79 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,24 min, M/Z (ES+) 520,15 [M-tBu+H+], 598,20 [M+Na+] UV al 97 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,12 (dt, J = 12,2, 8,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 14,2 Hz, 3H), 1,90 (d, J = 12,7 Hz, 3H), 1,66 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

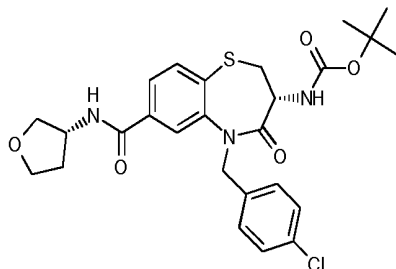
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-7-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-129)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 91 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,27 min, M/Z (ES+) 580,10/582,15 [M+Na+] UV al 96 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,85 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 4H), 5,30 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,13 (dt, J = 12,2, 7,5 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 15,3, 11,5, 6,3 Hz, 3H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

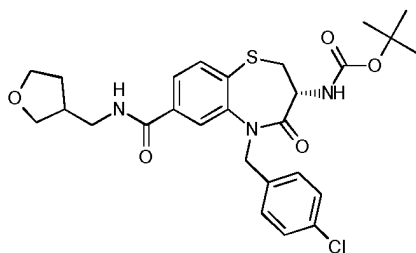
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-7-[(3R)-oxolan-3-il]carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-130)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 99 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,17 min, M/Z (ES+) 476,05/478,10 [M-tBu+H+], 554,10/556,15 [M+Na+] UV al 94 %; Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) d 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 4H), 6,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,61 (m, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 3,94 - 3,74 (m, 3H), 3,68 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,46 - 2,27 (m, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-7-[(oxolan-3-il)metil]carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-131)

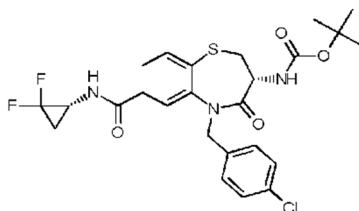


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 64 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,18 min, M/Z (ES+) 568,15/570,15 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,68 - 7,49 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 4H), 6,21 (s, 1H), 5,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,95 - 3,50 (m, 5H), 3,41 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,61 (td, J = 12,6, 7,5 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

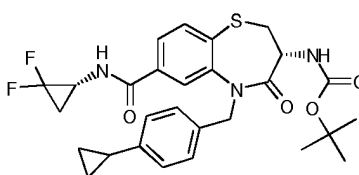
- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-132)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 72 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,24 min, M/Z (ES+), 482,10/484,05 [M-tBu+H+], 560,05/562,10 [M+Na+] UV al 86 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 4H), 6,26 (s, 1H), 5,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

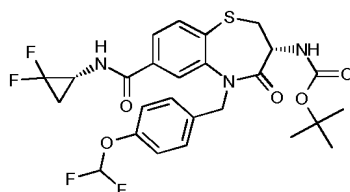
- 20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-ciclopropilfenil)metil]-7-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-133)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 42 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 566,2 [M+Na+], 488,1 [M-tBu+H+] UV al 80 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,16 - 6,09 (m, 1H), 5,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 1,96 - 1,77 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,96 - 0,82 (m, 4H), 0,67 - 0,60 (m, 2H).

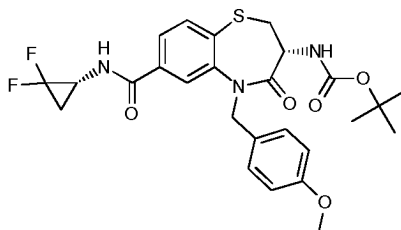
- 30 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoyl]-5-[(4-(difluorometoxi)fenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-134)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 60 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 592,5 [M+Na+], 514,4 [M-tBu+H+] UV al 79 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,45 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 1H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,49 - 1,43 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

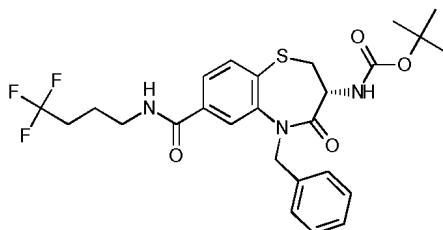
Síntesis de N-[(3R)-7-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoil]-5-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-135)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 70 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,17 min, M/Z (ES+) 478,1 [M-tBu+H+], 556,1 [M+Na+] UV al 91 %; Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,69 - 7,53 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 2,92 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,02 - 1,79 (m, 1H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

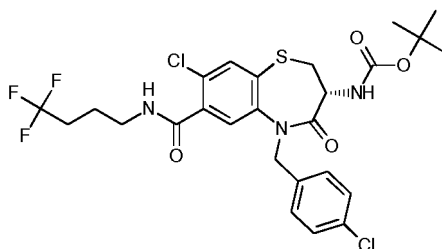
Síntesis de N-[(3R)-5-bencil-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-136)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 42 %.

CLEM: METCR1981 Hidrófobo 3 min, tr=1,51 min, M/Z (ES+) 482,1 [M-tBu+H+], 560,15 [M+Na+] UV al 100 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 5H), 6,09 - 5,94 (m, 1H), 5,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 11,5, 7,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 1,87 (dt, J = 14,6, 7,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-8-cloro-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio VIII-137)

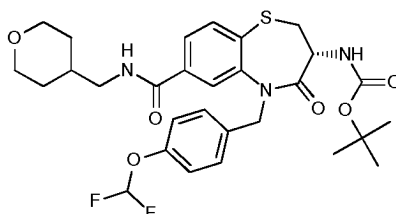


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 65 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,61 min, M/Z (ES+) 628,10/629,85 [M+Na+] UV al 97 %;

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 4H), 6,47 - 6,33 (m, 1H), 5,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,46 (m, 2H), 2,93 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

5 **Síntesis de N-[(3R)-5-{[4-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-[(oxan-4-il)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-138)**

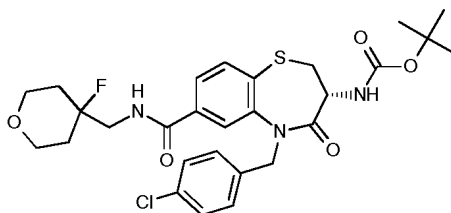


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 89 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,16 min, M/Z (ES+) 614,2 [M+Na+] UV al 99 %;

10 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,46 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 6,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 10,9, 3,7 Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 3,45 - 3,30 (m, 4H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). 2H adicional en pico de grasa.

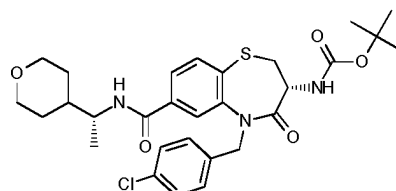
15 **Síntesis de N-[(3R)-5-{[4-clorofenil]metil}-7-[(4-fluorooxan-4-il)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-139)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 90 %.

20 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,2 min, M/Z (ES+) 522,05/524,05 [M-tBu+H+], 600,15/602,20 [M+Na+] UV al 99 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 4H), 5,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 12,2, 7,6 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,50 - 3,44 (m, 2H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 3H), 1,35 (s, 9H).

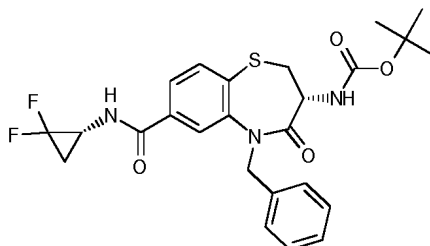
25 **Síntesis de N-[(3R)-5-{[4-clorofenil]metil}-7-[(1R)-1-(oxan-4-il)etil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-140)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 93 %.

30 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 596,10/598,20 [M+Na+] UV al 100 %
Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 4H), 5,25 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 3H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 3,11 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,21 (td, J = 12,2, 3,9 Hz, 2H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

35 **Síntesis de N-[(3R)-5-bencil-7-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-141)**

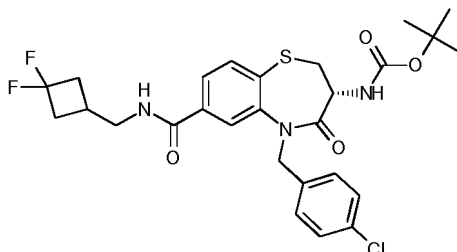


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 25 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 448 [M-tBu+H⁺], 526 [M+Na⁺] UV al 98 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,31 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 1H), 2,93 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,02 - 1,78 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)methyl]-7-[(3,3-difluorociclobutil)methyl]carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-142)**

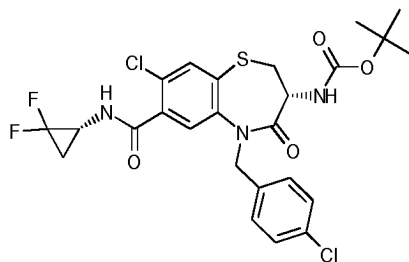


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 52 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,28 min, M/Z (ES+) 510,10/512,10 [M-tBu+H⁺] UV al 93 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 4H), 5,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,13 (dt, J = 12,1,7,6 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 3H), 1,34 (s, 9H).

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-8-cloro-5-[(4-clorofenil)methyl]-7-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoyl]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-143)**

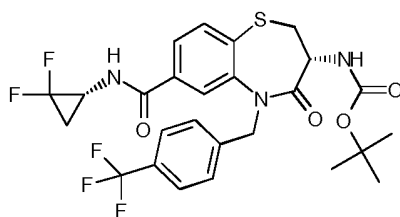


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un vidrio incoloro con un rendimiento del 53 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,28 min, M/Z (ES+) 515,95/518,05 [M-tBu+H⁺], 594/596,05 [M+Na⁺] UV al 96 %;

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,59 (s, 2H), 7,17 (s, 4H), 6,93 (s, 1H), 5,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 11,4, 7,3 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 3,47 (dt, J = 10,1, 6,0 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

- Síntesis de N-[(3R)-7-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoyl]-4-oxo-5-[(4-(trifluorometil)fenil)methyl]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio VIII-144)**

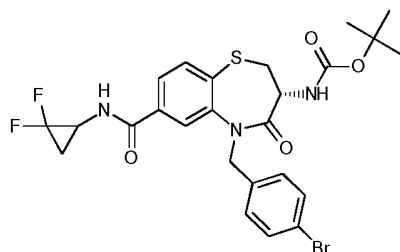


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 53 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,3 min, M/Z (ES+) 594,2 [M+Na+] UV al 86 %;

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,70 - 1,52 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-bromofenil)metil]-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-145)

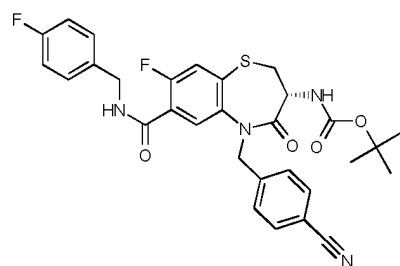


- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 71 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 604,0/605,8 [M+Na+] UV al 88 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,00 - 8,94 (m, 1H), 7,95 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,12 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,75 - 1,56 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-7-[(4-fluorofenil)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio VIII-146)



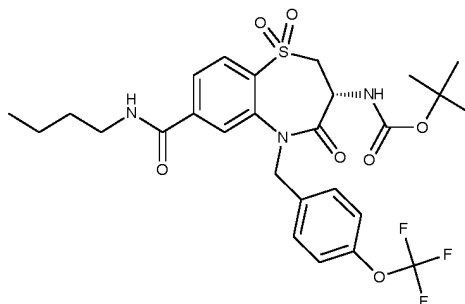
- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 78 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,29 min, M/Z (ES+) 523,2 [M-tBu+H+] UV al 92 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 8,08 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,28 (m, 5H), 7,11 - 6,94 (m, 3H), 5,60 - 5,48 (m, 2H), 4,77 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,57 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,71 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

De acuerdo con el procedimiento general GP4 descrito y ejemplificada anteriormente, se sintetizaron los siguientes intermedios IX de sulfona a partir del intermedio VIII de amida:

Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoil)-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-02)

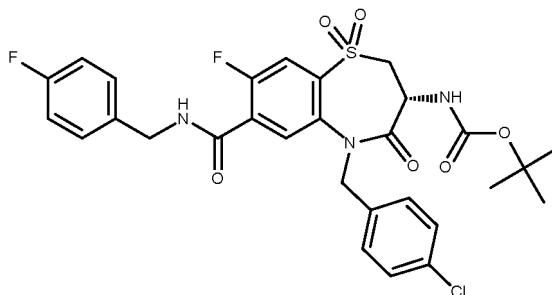


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 69 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,47 min, M/Z (ES+) 622 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 1,49 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,39 - 1,21 (m, 11H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(4-fluorofenil)metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-03)**

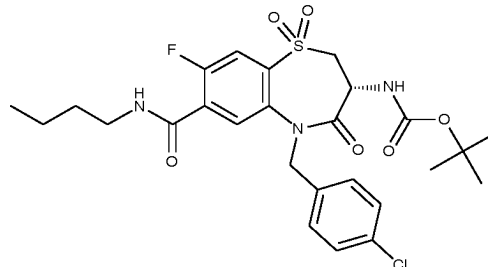


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 21 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,46 min, M/Z (ES+) 642 [M+Na+] UV al 90 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 6H), 7,06 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,16 - 4,00 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). [NH no visible]

- Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoil)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-04)**

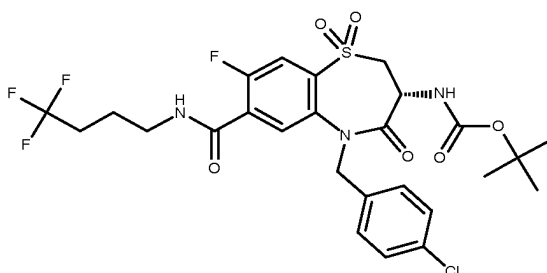


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 89 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,45 min, M/Z (ES+) 590 [M+Na+] UV al 97 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 14,6, 6,8 Hz, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 4H), 5,22 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,29 - 1,25 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[(4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-05)**

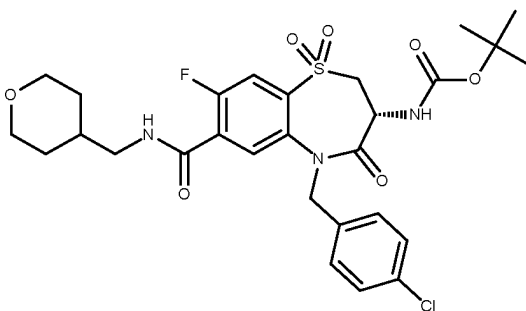


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 78 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,48 min, M/Z (ES+) 644 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 4H), 5,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 11,7, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,1,7,4 Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,29 (dd, J = 16,2, 11,4 Hz, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)methyl]-8-fluoro-7-[(oxan-4-ilmetil)-carbamoyl]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX -06)**

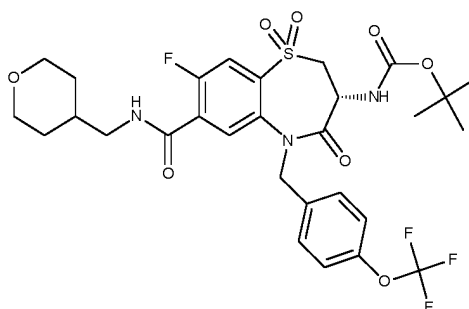


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 28 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,38 min, M/Z (ES+) 510 [M+H-boc] UV al 98 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,01 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,5 Hz, 4H), 6,77 (dt, J = 11,5, 5,6 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 10,9, 7,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 13,9, 6,3 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,1, 3,7 Hz, 2H), 3,54 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,32 (m, 4H), 1,91 (ddt, J = 11,4, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 9H).

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-7-[(oxan-4-ilmetil)carbamoyl]-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-07)**

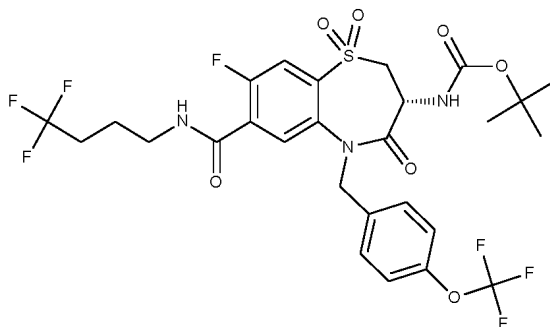


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 62 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,38 min, M/Z (ES+) 682 [M+Na+] UV al 97 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,40 (s, 11H), 1,64 (dt, J = 7,0, 14,1 Hz, 2H), 1,88 (ttt, J = 3,9, 7,2, 10,9 Hz, 1H), 3,38 (tdq, J = 6,8, 13,3, 20,0 Hz, 4H), 3,52 (dd, J = 11,2, 13,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 3,7, 11,2 Hz, 2H), 4,03 - 4,12 (m, 1H), 4,52 (dt, J = 7,0, 10,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,76 (dt, J = 5,8, 11,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H),
30 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio IX-08)

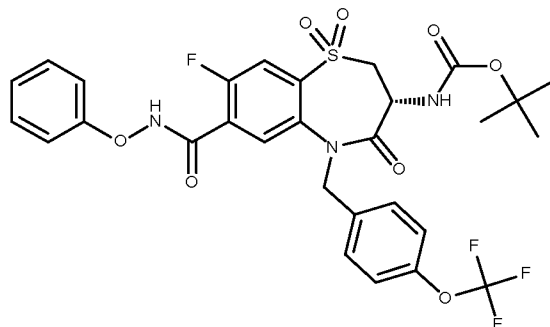


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 53 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,49 min, M/Z (ES+) 694 [M+Na+] UV al 96 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,40 (s, 9H), 1,92 (dt, J = 7,2, 14,7 Hz, 2H), 2,11 - 2,26 (m, 2H), 3,55 (cd, J = 9,0, 13,6 Hz, 3H), 4,08 (dd, J = 6,7, 13,5 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 7,0, 10,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,77 (dt, J = 5,8, 11,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H)

Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-(fenoxicarbamoil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio IX-09)

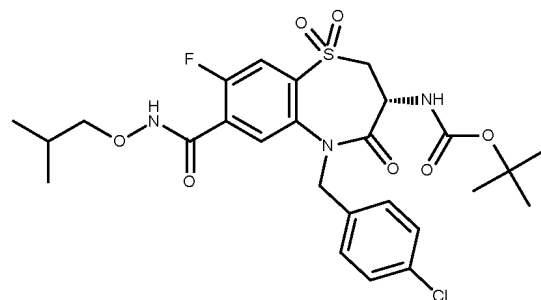


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 40 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,47 min, M/Z (ES+) 676 [M+Na+] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,41 (s, 9H), 3,47 - 3,61 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 6,9, 13,3 Hz, 1H), 4,55 (h, J = 8,7, 9,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,04 - 7,18 (m, 5H), 7,29 - 7,44 (m, 4H), 7,88 (d, J = 9,36 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 9,62 (d, J = 9,7 Hz, 1H)

Síntesis de N-[(3R)-5-{[4-clorofenil]metil}-8-fluoro-7-[(2-metilproxi)-carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio IX -10)



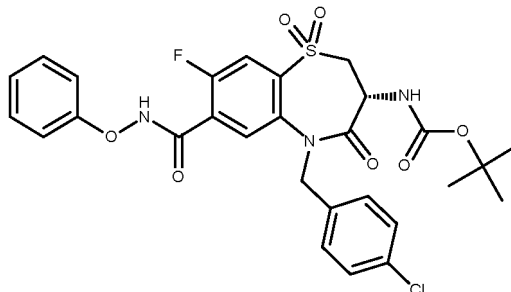
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 82 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES+) 606/608 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 4H), 5,70 (s, 1H), 5,16 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,08 (d,

J = 6,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,4-trioxo-7-(fenoxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-11)

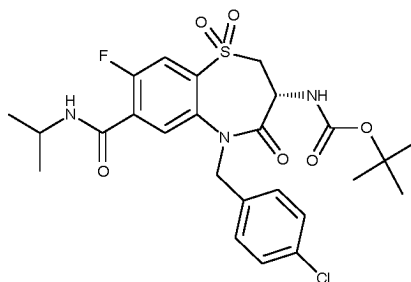


5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 47 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,44 min, M/Z (ES+) 626/628 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,54 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (part. osc. m, 4H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 5,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,4-trioxo-7-[(propan-2-il)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-12)

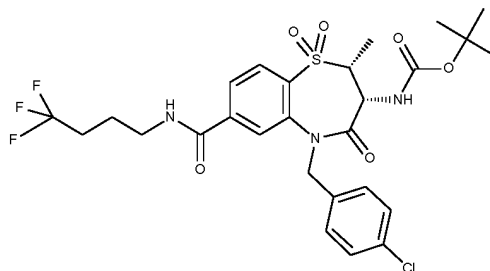


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 82 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,40 min, M/Z (ES+) 576/578 [M+Na+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 4H), 6,53 - 6,40 (m, 1H), 5,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 13,3, 11,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,28 (dd, J = 6,5, 3,7 Hz, 6H)

Síntesis de N-[(2R,3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-2-metil-1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-13)



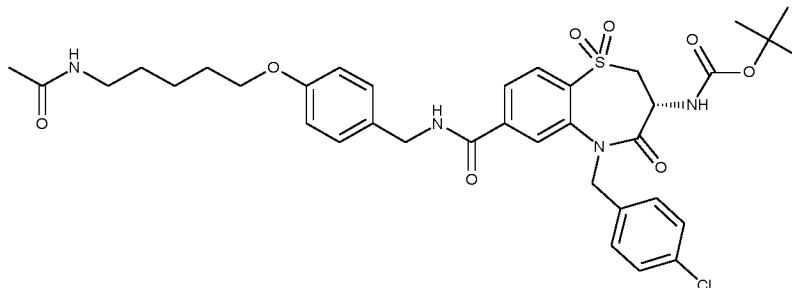
25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 85 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,52 min, M/Z (ES+) 640/642 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 4H), 6,73 (dt, J = 11,6, 5,7 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,48 (qq, J = 13,5, 6,7 Hz, 2H), 2,18 - 2,05 (m, 2H), 1,85 (dt, J = 14,7,

7,2 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[[4-[(5-acetamidopentil)oxi]-fenil]metil]-carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-14)

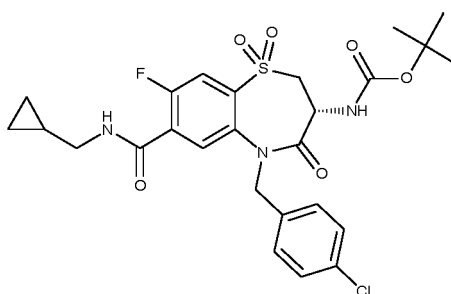


- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 62 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=4,23 min, M/Z (ES+) 727/729 [M+H+], 627/629 [M+H-Boc] UV al 100 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 3H), 4,08 (dd, J = 13,1, 7,3 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,03 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,70 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

- 10

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-15)

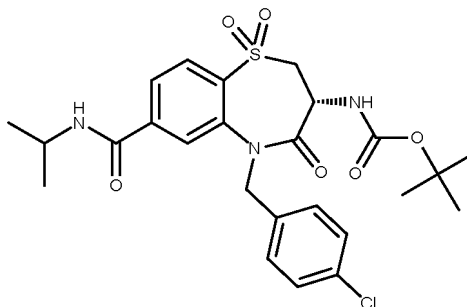


- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 88 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,45 min, M/Z (ES+) 588/590 [M+Na+] UV al 98 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 4H), 5,01 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,21 (dt, J = 11,5, 7,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 2,93 (ct, J = 13,4, 6,0 Hz, 2H), 1,17 (s, 9H), 0,78 (s, 1H), 0,23 (c, J = 5,6 Hz, 2H), -0,00 (c, J = 4,9 Hz, 2H).

- 20

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(propan-2-il)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-16)

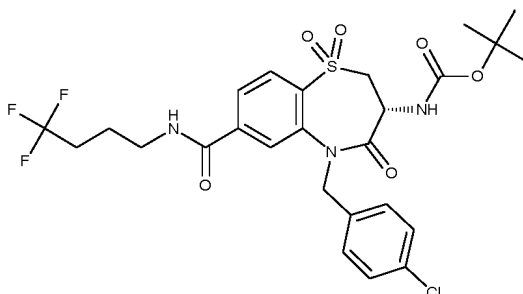


- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 83 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,36 min, M/Z (ES+) 558/560 [M+Na+] UV al 100 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,40 (s, 9H), 3,50 (dd, J = 11,1, 13,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 7,0, 13,3 Hz, 1H), 4,22 (dh, J = 6,6, 13,2 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 7,2, 10,9 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 15,2 Hz,

1H), 5,39 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 7,5, 18,3 Hz, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 4H), 7,50 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)-carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-17)



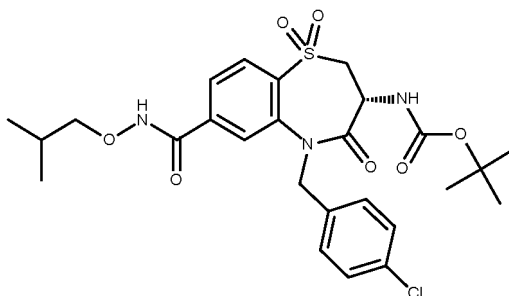
5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 93 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,43 min, M/Z (ES+) 626/628 [M+Na+] UV al 100 %

10 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 5,20 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(2-metilproxi)carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-18)

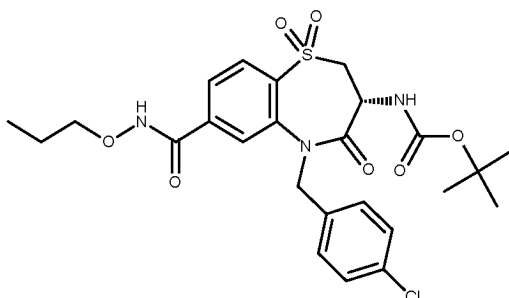


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 72 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,41 min, M/Z (ES+) 588/590 [M+Na+] UV al 96 %

20 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,47 - 7,41 (m, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 4H), 5,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 36,7, 15,3 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 6,9, 1,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (dd, J = 16,1, 6,6 Hz, 6H)

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-(propoxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-19)



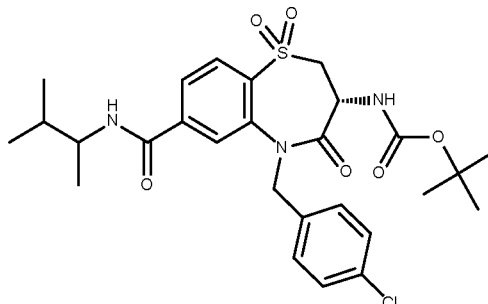
25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 49 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,35 min, M/Z (ES+) 574/576 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (dd, J = 36,0, 8,1 Hz, 4H), 7,35 - 7,27 (m, 4H), 5,70 (d, J

= 7,9 Hz, 1H), 5,39 (d, 15,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 4,08 (dt, J = 14,1,6,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 1H), 1,72 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,99 (dt, J = 14,9, 7,6 Hz, 3H)

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(3-metilbutan-2-il)carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-20)



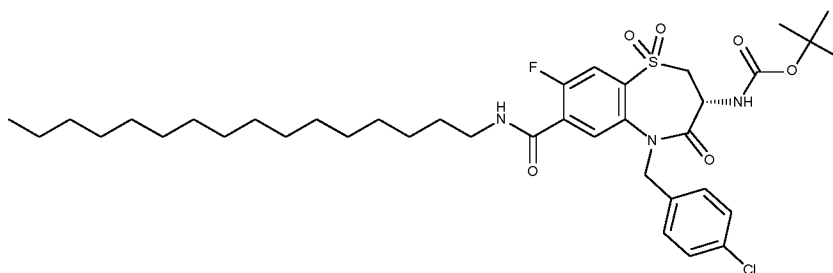
5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 79 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,46 min, M/Z (ES+) 586/588 [M+Na+] UV al 99 %

10 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 4H), 5,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 27,2, 8,9 Hz, 1H), 5,46 (dd, J = 15,3, 3,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 2H), 4,12 - 3,96 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 13,2, 11,0 Hz, 1H), 1,78 (dc, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (ddd, J = 6,2, 4,2, 1,5 Hz, 6H)

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-(hexadecilcarbamoil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-21)



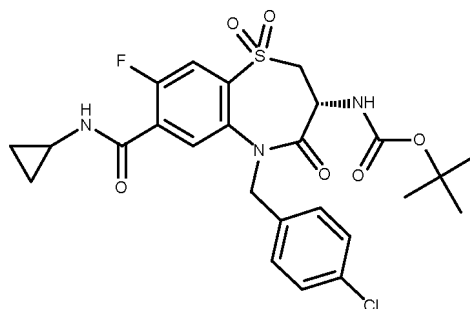
15

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 42 %.

CLEM: METCR1981, hidrofóbico 3 minutos, tr=2,6 min, M/Z (ES+) 758/760 [M+Na+] UV al 97 %

20 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,34 (s, 4H), 5,22 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 11,8, 7,8 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 35H), 0,88 - 0,83 (m, 3H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-(ciclopropilcarbamoil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-22)



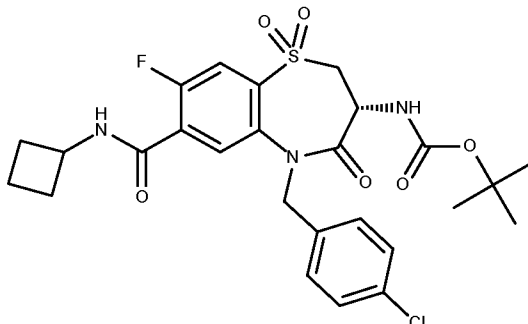
25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 80 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,35 min, M/Z (ES+) 574/576 [M+Na+] UV al 100 %

30 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 5,17 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 2,83 (dc, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H),

0,72 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 0,53 (dd, J = 3,7, 1,9 Hz, 2H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-(ciclobutilcarbamoil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-23)

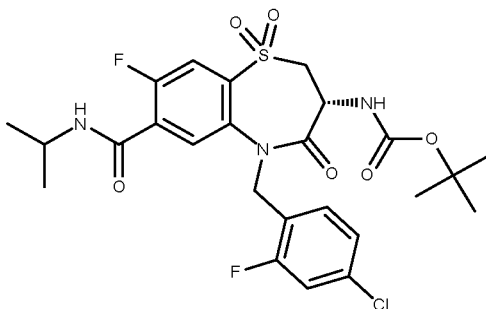


5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 61 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,44 min, M/Z (ES+) 588/590 [M+Na+] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 4H), 6,84 - 6,72 (m, 1H), 5,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 13,2, 11,0 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[(propan-2-il)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-24)

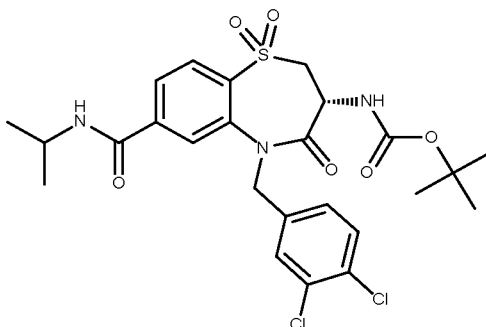


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 85 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,41 min, M/Z (ES+) 594/596 [M+Na+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 9,7, 2,0 Hz, 1H), 6,56 - 6,44 (m, 1H), 5,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,49 (dt, J = 10,9, 7,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 13,3, 11,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 6H)

Síntesis de N-[(3R)-5-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(propan-2-il)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-25)



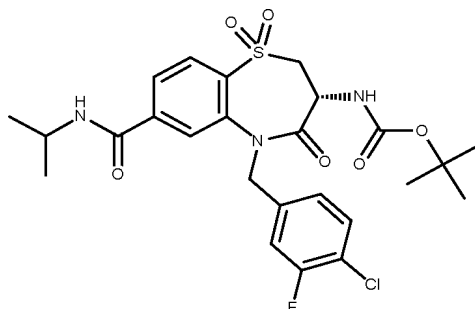
25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 90 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,42 min, M/Z (ES+) 592/594 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 10,9, 7,2 Hz, 1H), 4,25 (dc, J = 13,1,6,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 13,3, 11,1 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

5

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(propan-2-il)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-26)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 100 %.

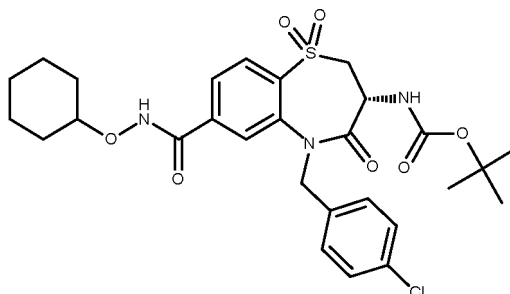
10

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,38 min, M/Z (ES+) 576/578 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 5,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 10,9, 7,2 Hz, 1H), 4,25 (dc, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 13,3, 11,1 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (dd, J = 6,6, 0,9 Hz, 6H)

15

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(ciclohexiloxi)carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-27)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 43 %.

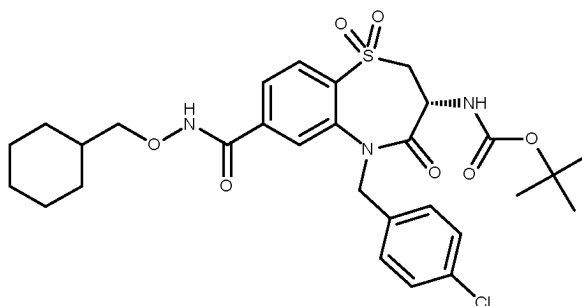
20

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,45 min, M/Z (ES+) 614/616 [M+Na+] UV al 91 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,18 - 1,50 (m, 15H), 1,78 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 3,43 - 3,58 (m, 1H), 3,83 - 4,15 (m, 2H), 4,42 - 4,65 (m, 2H), 5,33 - 5,49 (m, 1H), 5,73 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 4H), 7,37 - 7,62 (m, 1H), 7,63 - 7,93 (m, 1H), 7,93 - 8,08 (m, 1H), 8,83 (s, 1H).

25

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(ciclohexilmetoxi)carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-28)

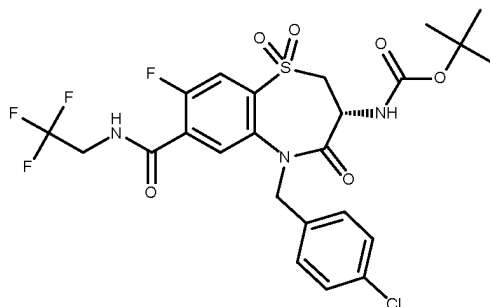


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 82 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,53 min, M/Z (ES+) 628/630 [M+Na+] UV al 99 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 0,90 - 1,08 (m, 2H), 1,12 - 1,34 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,64 - 1,85 (m, 6H), 3,43 - 3,58 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,88 - 3,98 (m, 1H), 3,98 - 4,13 (m, 1H), 4,44 - 4,73 (m, 2H), 5,28 - 5,44 (m, 1H), 5,66 - 5,76 (m, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 4H), 7,43 - 7,94 (m, 2H), 7,98 - 8,09 (m, 1H), 8,79 (s, 1H)

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-29)

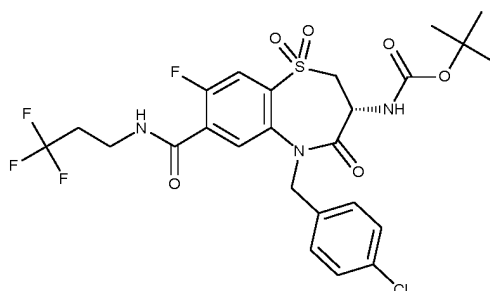


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 73 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,41 min, M/Z (ES+) 616/618 [M+Na+] UV al 100 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 13,2 Hz, 6H), 6,98 - 6,83 (m, 1H), 5,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 11,0, 7,0 Hz, 1H), 4,25 - 4,00 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 13,3, 11,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-S-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-30)

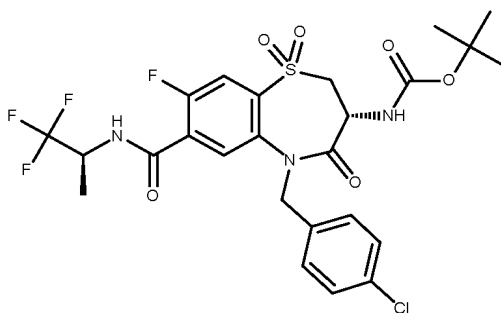


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 76 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,44 min, M/Z (ES+) 630/632 [M+Na+] UV al 100 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,98 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 5H), 7,01 - 6,82 (m, 1H), 5,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,66 - 4,41 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 13,5, 6,9 Hz, 1H), 3,75 (p, J = 5,9 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 13,4, 11,1 Hz, 1H), 2,54 - 2,38 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

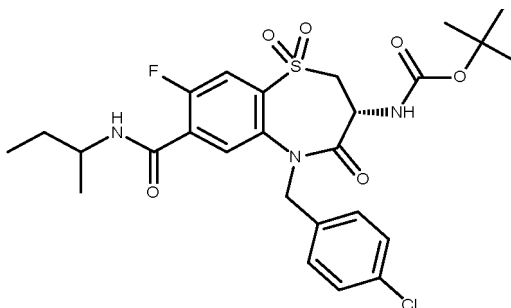
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-31)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 85 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,46 min, M/Z (ES+) 630/632 [M+Na+] UV al 100 %

5 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(butan-2-il)carbamoi]-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-32)**

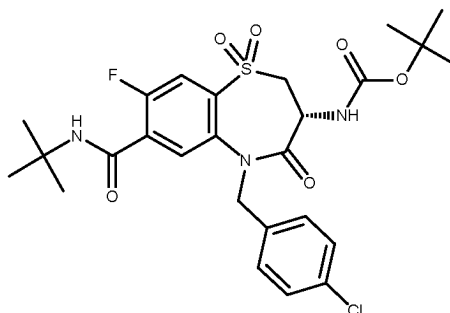


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 79 %.

10 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,47 min, M/Z (ES+) 590/592 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 4H), 5,23 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 11,7, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 3,84 (dt, J = 14,0, 7,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 1,45 (ddd, J = 20,9, 14,3, 7,0 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

15 **Síntesis de N-[(3R)-7-(terc-butilcarbamoi)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-33)**

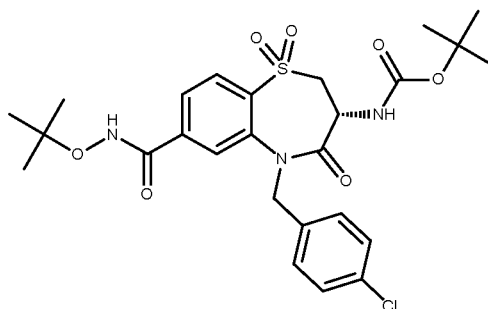


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 55 %.

20 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,49 min, M/Z (ES+) 590/592 [M+Na+] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 11,7, 6,8 Hz, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 4H), 5,21 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,7, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,33 (s, 9H).

25 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(terc-butoxi)carbamoi]-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-34)**

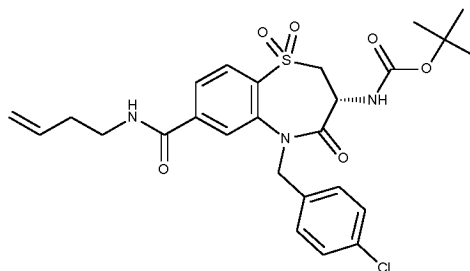


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 50 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,38 min, M/Z (ES+) 588/590 [M+Na+] UV al 99 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,23 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 4H), 5,30 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,11 - 4,08 (m, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,19 (s, 9H).

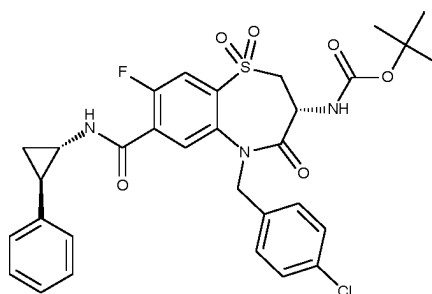
Síntesis de N-[(3R)-7-[(but-3-en-1-yl)carbamoyl]-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-35)



10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 13 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,38 min, M/Z (ES+) 570/572 [M+Na+] UV al 91 %

15 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[[[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]carbamoyl]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-36)**

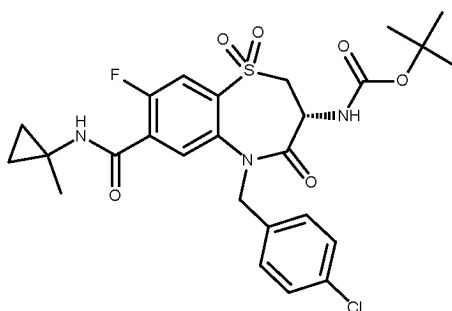


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 77 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,52 min, M/Z (ES+) 650/652 [M+Na+] UV al 100 %

20 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 4H), 7,28 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 16,6, 7,6 Hz, 3H), 5,16 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 12,8, 8,2 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,31 - 1,21 (m, 3H).

25 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[[[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]carbamoyl]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-37)**

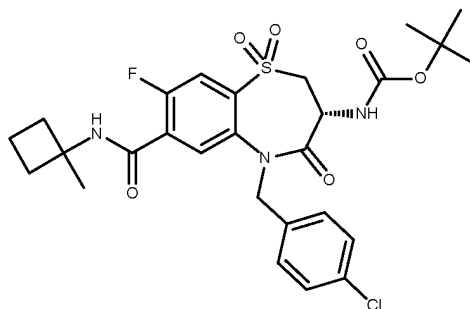


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 63 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,41 min, M/Z (ES+) 588/590 [M+Na+] UV al 100 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 4H), 5,17 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 11,7, 7,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 1,41 - 1,27 (m, 12H), 0,74 - 0,67 (m, 2H), 0,64 - 0,59 (m, 2H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(1-metilciclobutil)carbamoyl]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-38)

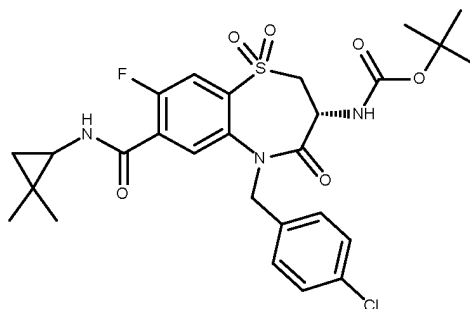


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 66 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,51 min, M/Z (ES+) 602/604 [M+Na+] UV al 100 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 5,19 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,7, 7,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 1,96 (dt, J = 12,2, 6,2 Hz, 2H), 1,80 (ddd, J = 15,4, 9,6, 6,5 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(2,2-dimetilciclopropil)carbamoyl]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-39)

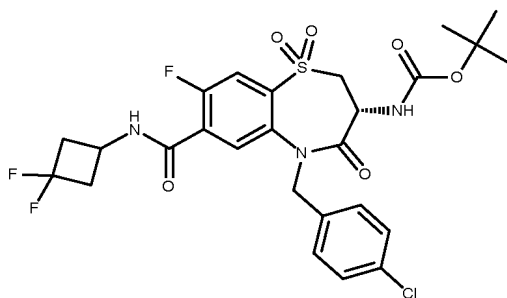


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 56 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,49 min, M/Z (ES+) 602/604 [M+Na+] UV al 100 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 10,5, 6,7 Hz, 2H), 7,33 (s, 4H), 5,24 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 11,7, 7,8 Hz, 1H), 4,12 - 4,09 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 2,55 (dt, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,06 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,68 (dd, J = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 0,43 (t, J = 4,7 Hz, 1H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoyl]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-40)

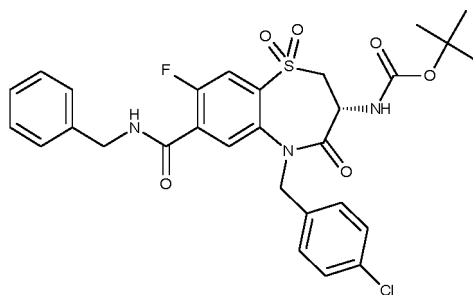


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 67 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,45 min, M/Z (ES+) 624/626 [M+Na+] UV al 98 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 4H), 5,17 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 11,8, 7,7 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 2H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-7-(bencilcarbamoyl)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-41)**

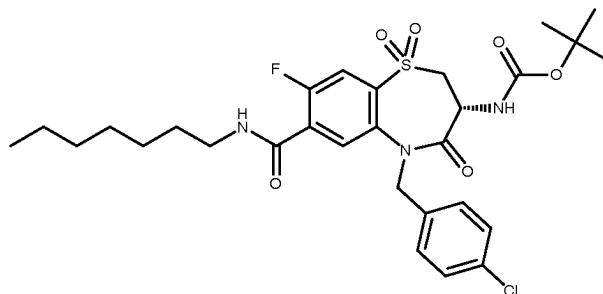


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 70 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,49 min, M/Z (ES+) 624/626 [M+Na+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 9H), 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 12,9, 7,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-(heptilcarbamoyl)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-42)**

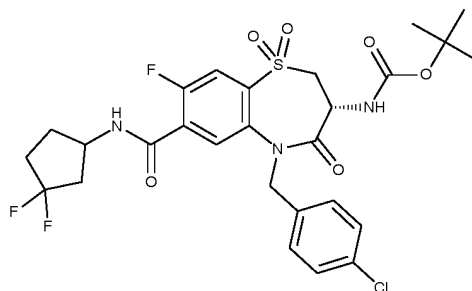


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 84 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,72 min, M/Z (ES+) 632/634 [M+Na+] UV al 95 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 4H), 5,21 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 11,6, 7,5 Hz, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 1H), 3,21 (dc, J = 12,8, 6,3, 5,8 Hz, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,40 - 1,19 (m, 17H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

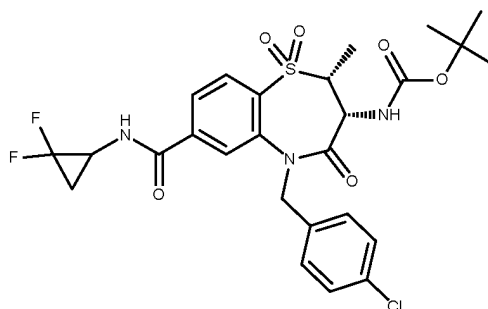
- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(3,3-difluorociclopentil)carbamoyl]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-**

tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-43)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 75 %.

- 5 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,31 min, M/Z (ES+) 638/640 [M+Na+] UV al 96 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,89 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 5,19 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,39 (dc, J = 15,3, 7,8 Hz, 2H), 4,10 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 4H), 1,77 (dd, J = 20,2, 7,2 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H).

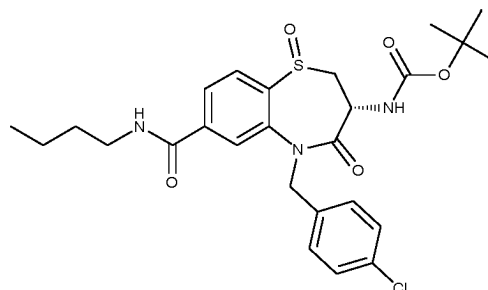
- 10 **Síntesis de N-[(2R,3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(2,2-difluorociclopropil)-carbamoil]-2-metil-1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-44)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 81 %.

- 15 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,27 min, M/Z (ES+) 606/608 [M+Na+] UV al 99 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 1H), 7,83 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 5,23 - 5,12 (m, 1H), 4,88 (t, J = 16,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,67 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,46 - 1,29 (m, 12H)

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoil)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁴,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-45)**

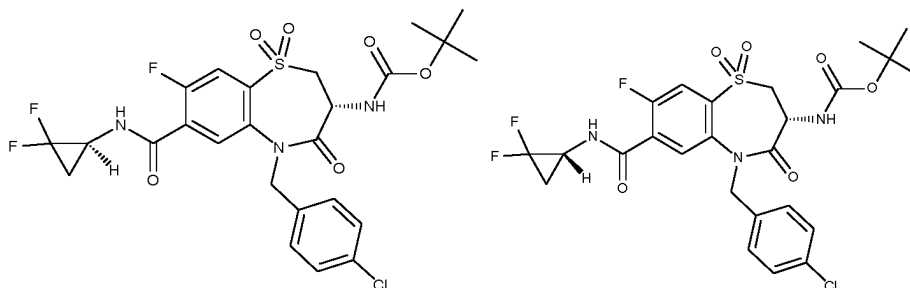


El Intermedio VIII-80 (37 mg, 0,07 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones m-CPBA (77 %, 43 mg, 0,22 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después a TA durante 12 h. Después de la dilución con EtOAc (8 ml), la mezcla se lavó con agua (5 ml x 2) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (cartucho Biotage C18 SNAP, eluyente: agua, MeCN al 0-100 %) para proporcionar el intermedio IX-45 de sulfóxido deseado en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 48 %) con una pureza del 94 % (la correspondiente sulfona (Intermedio IX-04) también se aisló en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 24 %, datos analíticos enumerados anteriormente)).

- 30 CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=1,41 min, M/Z (ES+) 556/558 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 10,7, 8,2 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 3H), 1,54 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (s, 11H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

- 5 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]carbamoil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio IX-46) y N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio IX-47)**



- 10 El Intermedio IX-01 se resolvió en sus enantiómeros usando SFC quiral preparativa:
El Intermedio IX-01 (125 mg) se disolvió hasta 25 mg/ml en EtOH y después se purificó por SFC. Cada inyección fue de 0,75 ml (19 mg). La columna usada fue una YMC AMY-C (20 mm x 250 mm, 5 μ m). El eluyente fue MeOH/CO₂ al 15 %. El caudal era 50 ml/min a una longitud de onda de 225nm.

- 15 Después, las fracciones húmedas se evaporaron a anhidro usando un evaporador rotatorio y un horno de vacío a 40 °C y 500 Pa (5 mbar) para proporcionar un peso constante.

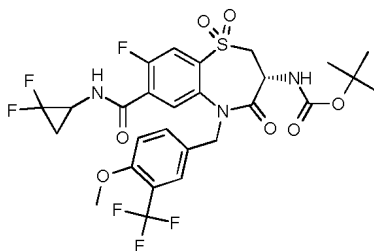
El análisis final se realizó por SFC usando una YMC AMY-C (4,6 mm x 250 mm, 5 μ m). El eluyente fue MeOH/CO₂ al 10 %. El caudal era 4 ml/min. Isómero_1 (intermedio IX 46): Cantidad: 48,3 mg

tr = 5,21 min, Pureza química: 99,8 %, Exceso enantiomérico: 100 %

Isómero_2 (intermedio IX 47): Cantidad: 47,3 mg

- 20 tr = 5,24 min, Pureza química: 99,1 %, Exceso enantiomérico: 99,4 %

Síntesis de N-[(3R)-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoil]-8-fluoro-5-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-48)

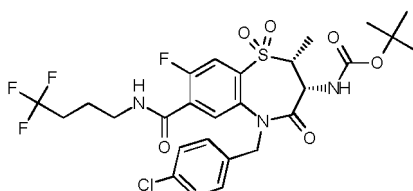


- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 40 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 min, tr=4,42 min, M/Z (ES+) 673,90 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) 9,14 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,3, 5,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 15,5, 12,7 Hz, 1H), 4,39 (dtd, J = 11,7, 7,7, 4,1 Hz, 1H), 4,08 (ddd, J = 13,3, 7,4, 3,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H).

- 30 **Síntesis de N-[(2R,3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-2-metil-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-49)**

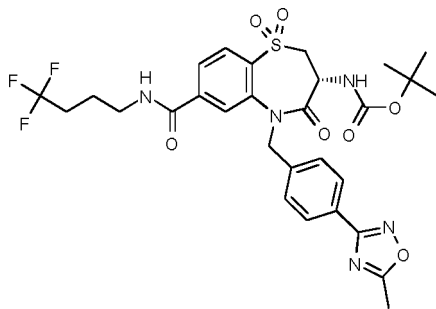


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 97 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,34 min, M/Z (ES+) 657,95/659,90 [M+Na+] UV al 100 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 4H), 6,73 (dt, J = 11,6, 5,7 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,18 - 2,05 (m, 2H), 1,85 (dt, J = 14,7, 7,2 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-50)

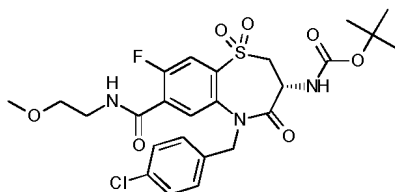


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 89 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 674 [M+Na+] UV al 100 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,10 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 10,9, 7,1 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 13,1, 11,2 Hz, 1H), 3,45 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,82 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(2-metoxietil)carbamoi]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-51)

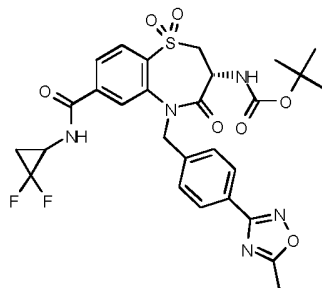


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1416 genérico 7 min, tr=4,23 min, M/Z (ES+) 591,95 [M+Na+], 513,95/515,95 [M-tBu+H] UV al 100 %;

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,71 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 5,21 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 11,7, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 3,84 - 3,67 (m, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoi]-5-[(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-52)



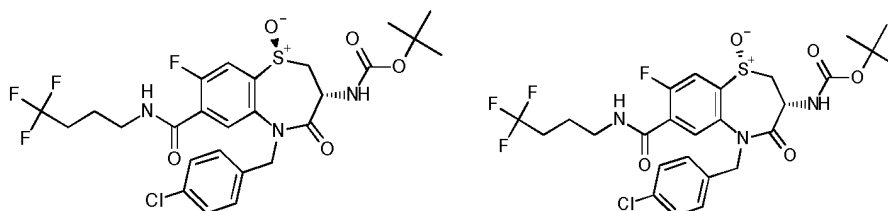
30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 69 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,18 min, M/Z (ES+) 640 [M+Na+] UV al 78 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 8,10 - 8,00 (m, 2H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H),

7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,56 (dt, J = 11,0, 7,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

5 **Síntesis y separación quiral para formar (1S,3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzotiazepin-1-ilo-1-olato (Intermedio IX-53) y (1R,3R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzotiazepin-1-ilo-1-olato (Intermedio IX-54)**



10 A una solución del Intermedio VIII-61 (100 mg, 0,17 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió ácido 3-clorobencenocarboxiperóxido (77 %, 36 mg) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH, seguido de salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar mezcla de diaestereoisómeros (61 mg, rendimiento del 55 %), parte de la misma (33 mg) se separó por SFC quiral, usando una columna Lux C4 (20 mm x 250 mm, 5µm). El eluyente fue MeOH/CO₂ al 25 %. El caudal era 50 ml/min con detección UV a una longitud de onda de 225nm. Esto proporcionó el Intermedio IX-53 (8 mg) y el Intermedio IX-54 (4 mg). La estereoquímica del sulfóxido se asignó arbitrariamente. Intermedio IX-53 (enantiómero que eluyó más tarde):

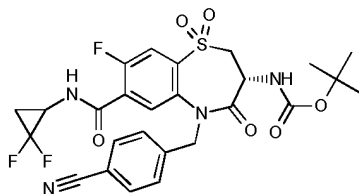
CLEM: METCR1416 genérico 7 min, tr=4,46 min, M/Z (ES+) 627,90/630 [M+Na⁺] UV al 99 %

20 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,65 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 4H), 5,41 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 10,6, 8,4 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,51 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 1,90 (dt, J = 14,7, 7,0 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H). NH no visible por RMN Intermedio IX-54 (enantiómero que eluyó más temprano):

CLEM: METCR1416 genérico 7 min, tr=4,36 min, M/Z (ES+) 627,90/630 [M+Na⁺] UV al 96 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,59 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (c, J = 7,2, 6,8 Hz, 3H), 5,36 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,44 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). NH no visible por RMN

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamoilato de *tert*-butilo (Intermedio IX-55)

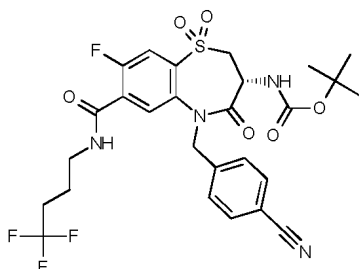


30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 81 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,14 min, M/Z (ES+) 522,95 [M-tBu+H] UV al 99 %;

35 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 - 9,07 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 5,28 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,04 - 4,82 (m, 1H), 4,56 - 4,30 (m, 1H), 4,22 - 3,96 (m, 1H), 3,90 - 3,68 (m, 1H), 3,57 - 3,40 (m, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 1H), 1,73 - 1,52 (m, 1H), 1,42 - 1,26 (m, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamoilato de *tert*-butilo (Intermedio IX-56)

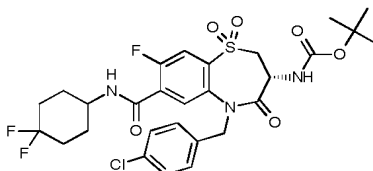


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,27 min, M/Z (ES+) 557 [M+Na+] UV al 100 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 3H), 7,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 5,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,44 (dt, J = 11,7, 7,7 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 3,83 - 3,71 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 2,34 - 2,19 (m, 2H), 1,71 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 2H), 1,41 - 1,31 (m, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoi]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-57)

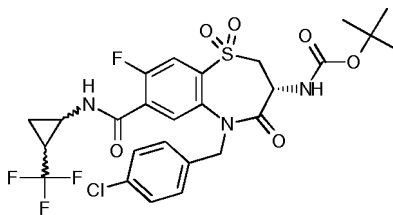


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 77 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 574/576 [M-tBu+H], 652,10/654,20 [M+Na+] UV al 100 %;

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 5,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 11,7, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 2,06 - 1,80 (m, 6H), 1,60 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[[2-(trifluorometil)ciclopropil]carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-58)

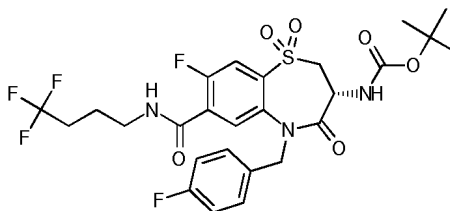


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 50 %.

CLEM: MET-uPLC-AB-101, tr=3,93 min, M/Z (ES+) 620,1/622,1 [M+H+] UV al 100 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 5,14 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 16,0, 3,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,32 - 1,19 (m, 2H).

Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoi]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-59)

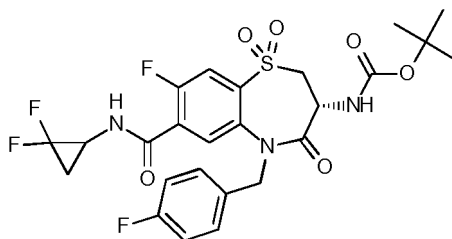


30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 86 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 550,05 [M-tBu+H] UV al 99 %;

35 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 7,08 - 6,91 (m, 2H), 6,77 (dt, J = 11,7, 5,8 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 10,9, 7,0 Hz, 1H), 4,18 - 3,97 (m, 1H), 3,64 - 3,43 (m, 3H), 2,32 - 2,05 (m, 2H), 1,91 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoil]-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-60)

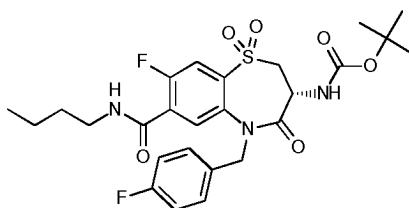


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 89 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,16 min, M/Z (ES+) 516,05 [M-tBu+H] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,97 (dd, J = 6,0, 3,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 7,00 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 15,1, 1,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,41 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,49 (dt, J = 9,7, 4,6 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoil)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-61)

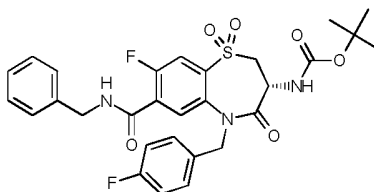


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 90 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,27 min, M/Z (ES+) 496,05 [M-tBu+H] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,67 (dt, J = 11,1, 5,3 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 10,9, 7,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 3H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 11H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Síntesis de N-[(3R)-7-(bencilcarbamoil)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-62)

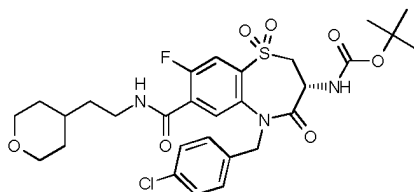


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 77 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,28 min, M/Z (ES+) 530,05 [M-tBu+H] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,02 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 5H), 7,04 - 6,95 (m, 3H), 5,73 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,74 - 4,60 (m, 2H), 4,51 (dt, J = 10,9, 7,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 13,3, 11,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[[2-(oxan-4-il)etil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-63)

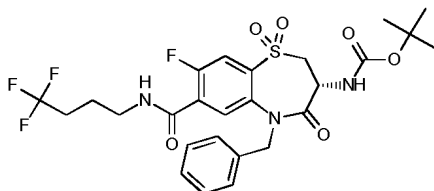


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 59 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 524,10/526,10 [M-Boc+H] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 5,21 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 11,7, 7,7 Hz, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 3H), 3,29 - 3,20 (m, 4H), 1,58 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,43 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,20 - 1,10 (m, 2H).

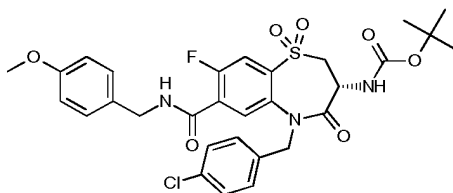
Síntesis de N-[(3R)-5-bencil-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-64)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido con un rendimiento del 91 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 532,05 [M-tBu+H], 610,15 [M+Na+] UV al 98 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 5H), 5,29 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,44 (dt, J = 11,7, 7,8 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 8,7, 4,6 Hz, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 1,70 (dt, J = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[[4-metoxifenil]metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-65)

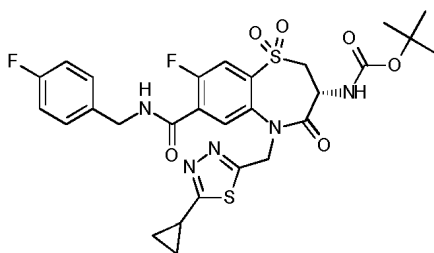


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 46 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 654,15/656,20 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,03 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 6H), 6,94 - 6,87 (m, 3H), 5,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,64-4,54 (m, 2H), 4,51 (dt, J = 10,9, 7,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,51 (dd, J = 13,3, 11,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-7-[[4-fluorofenil]metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-66)

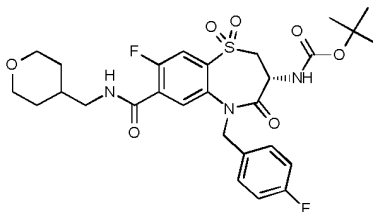


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 64 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 634,25 [M+H+] UV al 97,9 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) d 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,15 - 6,92 (m, 3H), 5,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,49 (dt, J = 10,9, 7,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,38 (td, J = 8,2, 4,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,25 - 1,18 (m, 2H), 1,18 - 1,11 (m, 2H).

Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-7-[(oxan-4-il)metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-67)

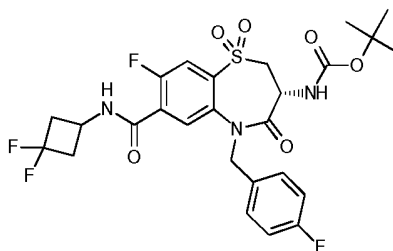


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,12 min, M/Z (ES+) 616 [M+Na+] UV al 100 %;

15 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) d 7,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,82 - 6,66 (m, 1H), 5,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 1H), 4,17 - 3,93 (m, 3H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,45 - 3,26 (m, 4H), 1,98 - 1,78 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 11H).

Síntesis de N-[(3R)-7-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-68)

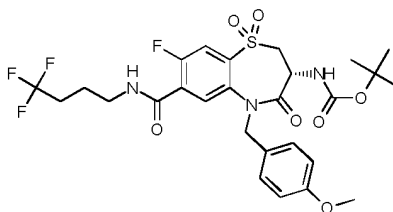


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 83 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,2 min, M/Z (ES+) 608 [M+Na+] UV al 100 %;

25 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) d 7,96 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 6,94 - 6,81 (m, 1H), 5,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,59 - 4,36 (m, 2H), 4,17 - 4,01 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,24 - 2,99 (m, 2H), 2,75 - 2,47 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-69)

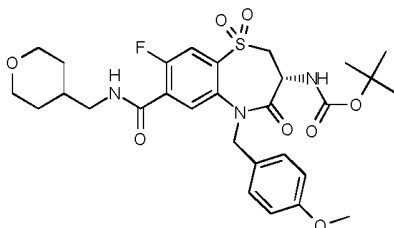


30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 640,2 [M+Na+] UV al 99 %;

35 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) d 8,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,34 - 2,19 (m, 2H), 1,71 (dt, J = 14,6, 7,0 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H). [2H en pico de agua]

Síntesis de N-[(3R)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-7-[(oxan-4-il)metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-70)

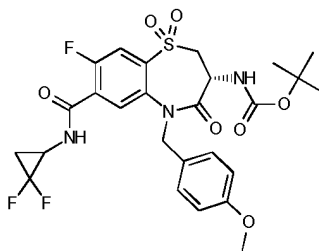


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 89 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,11 min, M/Z (ES+) 628,2 [M+Na+] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 10,5, 6,9 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,25 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,17 - 3,07 (m, J = 6,4 Hz, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,52 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,22 - 1,11 (m, 2H).

Síntesis de N-[(3R)-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoil]-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-71)

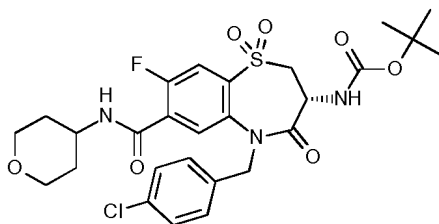


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 75 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,16 min, M/Z (ES+) 606,2 [M+Na+] UV al 96 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 5,16 (dd, J = 15,5, 2,3 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 15,5, 9,8 Hz, 1H), 4,38 (dtd, J = 11,5, 7,8, 3,7 Hz, 1H), 4,08 (dc, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,30 - 1,22 (m, 1H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(oxan-4-il)carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-72)

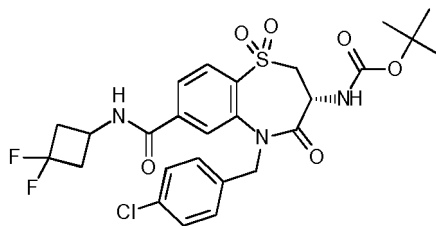


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco con un rendimiento del 72 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,15 min, M/Z (ES+) 618,20/620,25 [M+Na+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,91 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 3H), 6,47 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 3H), 3,46 (t, J = 10,4 Hz, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,57 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-73)

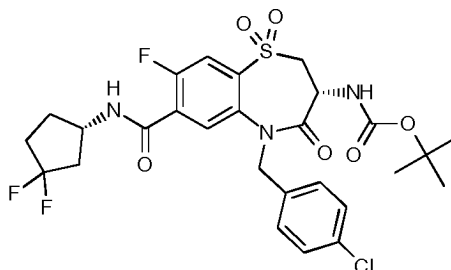


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 606,20/608,30 [M+Na+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 4H), 6,18 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,41 - 4,59 (m, 2H), 4,52 (dt, J = 10,8, 7,1 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,55 (cd, J = 13,0, 6,5 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[[1S]-3,3-difluorociclopentil]carbamoyl]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-74)**

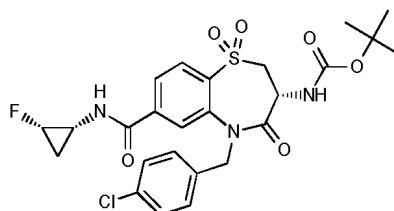


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 96 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,25 min, M/Z (ES+) 560,15/ 562,15 [M-tBu+H] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 4H), 6,80 (dd, J = 12,1,7,1 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 1H), 4,51 (dt, J = 10,6, 6,9 Hz, 1H), 4,08 (dt, J = 11,2, 4,3 Hz, 1H), 3,62 - 3,43 (m, 1H), 2,73 - 2,46 (m, 1H), 2,46 - 2,24 (m, 2H), 2,24 - 2,05 (m, 2H), 1,94 - 1,75 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[[1R,2S]-2-fluorociclopropil]carbamoyl]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-75)**

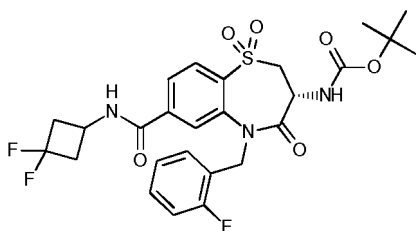


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 41 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,15 min, M/Z (ES+) 574/576 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 6,13 (s, 1H), 5,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,97 - 4,87 (m, 1H), 4,70 - 4,40 (m, 3H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 13,3, 11,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,10 - 0,92 (m, 1H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoyl]-5-[(2-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-yl]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-76)**

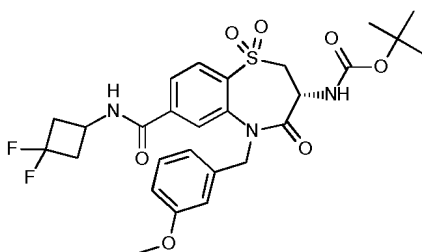


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 33 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,17 min, M/Z (ES+) 590 [M+Na+] UV al 99 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 7,12 - 6,89 (m, 2H), 6,14 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,27 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 13,2, 10,9 Hz, 1H), 3,20 - 2,90 (m, 2H), 2,64 - 2,31 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-7-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoi]]-5-[(3-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-77)**

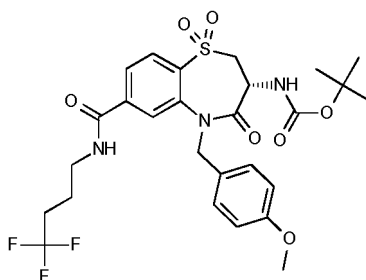


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 40 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,17 min, M/Z (ES+) 602 [M+Na+] UV al 98 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H y 0,5 H), 6,96 - 6,69 (m, 3H), 5,77 (dd, J = 59,6, 6,7 Hz, 1H y 0,5H), 5,57 - 5,34 (m, 1H), 4,57 - 4,23 (m, 3H), 4,14 - 3,97 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58 - 3,38 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,60 - 2,26 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoi]]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-78)**

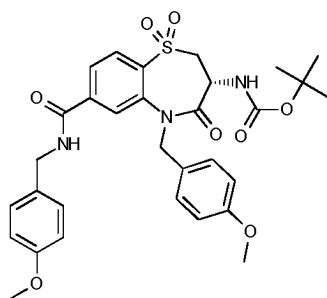


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 45 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,19 min, M/Z (ES+) 622,15 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,02 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 - 3,44 (m, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,86 (dt, J = 14,8, 7,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

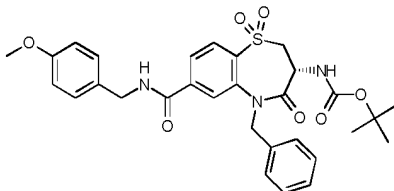
- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-metoxifenil)metil]-7-[(4-metoxifenil)metil]carbamoi]]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-79)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 71 %.

5 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,19 min, M/Z (ES+) 632,2 [M+Na+], 554,1 [M-tBu+H] UV al 100 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 4H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,82 - 6,76 (m, 2H), 6,14 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 4H), 4,04 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

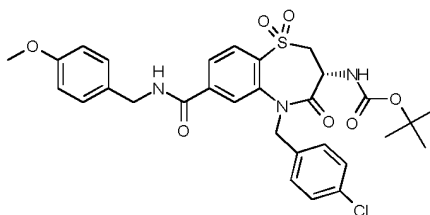
10 **Síntesis de N-[(3R)-5-bencil-7-[[4-metoxifenil]metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-80)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 75 %.

15 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,19 min, M/Z (ES+) 602,2 [M+Na+] UV al 96 %
Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,17 (m, 8H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 5,99 - 5,89 (m, 1H), 5,73 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,38 (m, 4H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50 (dd, J = 13,3, 11,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

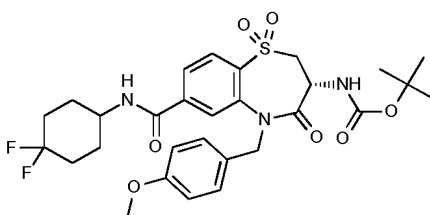
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[[4-metoxifenil]metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-81)



20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 97 %.

25 CLEM: METCR1416 genérico 7 min, tr=1,23 min, M/Z (ES+) 558,05/560,10 [M-tBu+H] UV al 98 %
Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ 9,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 4,18 - 3,96 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

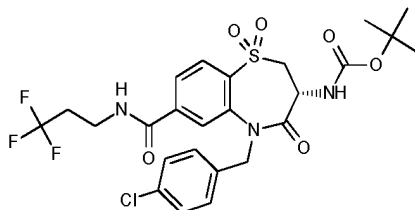
Síntesis de N-[(3R)-7-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]-5-[[4-metoxifenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-82)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 42 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,2 min, M/Z (ES+) 552,15 [M-tBu+H] 630,20 [M+Na+] UV al 96 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (c, J = 9,5, 8,8 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,18 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 11,8, 7,7 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,77 - 3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,96 - 1,84 (m, 3H), 1,63 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

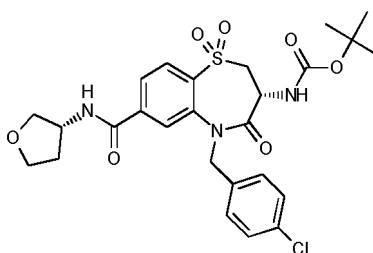
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-83)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 47 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 534/536 [M-tBu+H], 612,10/614,10 [M+Na+] UV al 100 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,03 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 4H), 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,8, 7,7 Hz, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

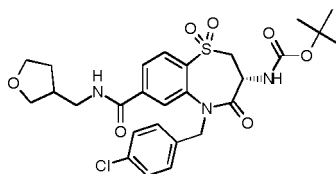
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-1 [(3R)-oxolan-3-il]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-84)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,12 min, M/Z (ES+) 508,05/510,10 [M-tBu+H], 586,15/588,15 [M+Na+] UV al 95,2 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 18,7, 9,1 Hz, 5H), 6,00 (s, 1H), 5,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,35 (m, 1H), 4,33 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 10,8, 7,2 Hz, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,45 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,09 (s, 9H).

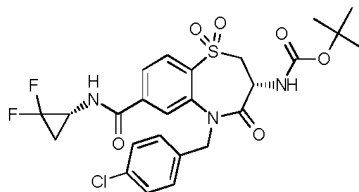
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(oxolan-3-il)metil]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-85)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 79 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,12 min, M/Z (ES+) 522,05/524,15 [M-tBu+H], 600,15/602,20 [M+Na+] UV al 84 %; Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) d 8,89 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,04 - 7,90 (m, 2H), 7,75 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 5,22 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,49 - 4,28 (m, 1H), 4,19 - 3,97 (m, 2H), 3,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,54 (m, 5H), 3,52 - 3,37 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,71 - 1,47 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

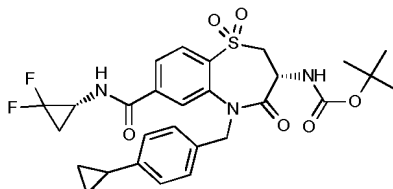
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-

tetrahydro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-86)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 75 %.

- 5 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,18 min, M/Z (ES+) 514/516 [M-tBu+H], 592,10/594,15 [M+Na+] UV al 97 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 10,8, 7,1 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

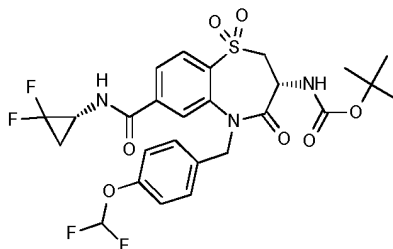
- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-ciclopropilfenil)metil]-7-1[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoi]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-87)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 76 %.

- 15 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 598,2 [M+Na+] UV al 97 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (s, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,7, 7,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 12,1, 6,2 Hz, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,95 - 0,90 (m, 2H), 0,65 - 0,60 (m, 2H).

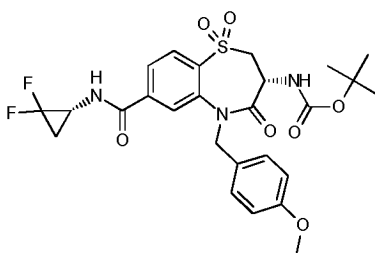
- 20 **Síntesis de N-[(3R)-7-1[(1 R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoi]-5-1 [4-(difluorometoxi)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-88)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 85 %.

- 25 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,16 min, M/Z (ES+) 624,1 [M+Na+] UV al 98 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,51 (t, J = 73,7 Hz, 1H), 6,17 - 6,11 (m, 1H), 5,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 11,0, 7,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,48 - 1,42 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

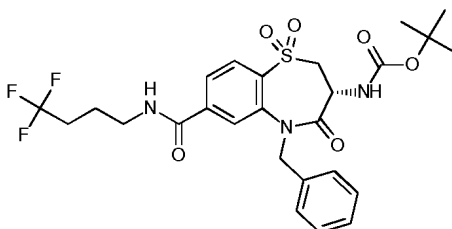
- 30 **Síntesis de N-[(3R)-7-1[(1 R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoi]-5-1 [4-metoxifenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1 λ^6 ,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-89)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 91 %.

5 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,14 min, M/Z (ES+) 510,1 [M-tBu+H], 588,15 [M+Na+] UV al 98 %; Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 2H), 3,99 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,58 - 3,35 (m, 2H), 1,97 - 1,71 (m, 1H), 1,46 (dd, J = 9,9, 4,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

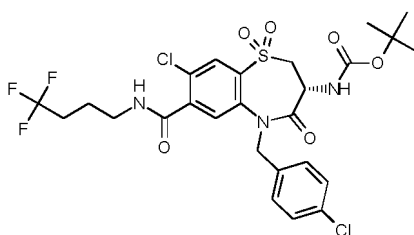
10 **Síntesis de N-[(3R)-5-bencil-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-90)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 89 %.

15 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,19 min, M/Z (ES+) 514,1 [M-tBu+H], 592,15 [M+Na+] UV al 96 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 1H), 7,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 5H), 6,02 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 10,9, 7,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,84 (dt, J = 14,6, 7,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

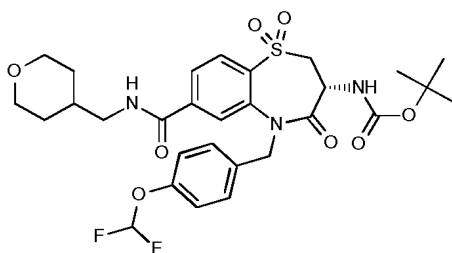
20 **Síntesis de N-[(3R)-8-cloro-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-91)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 88 %.

25 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 581,9/584,05 [M-tBu+H], 660,10/612,10 [M+Na+] UV al 100 %; Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 7,98 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32-7,18 (m, 4H), 6,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 10,9, 7,1 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 13,7, 7,1 Hz, 1H), 3,56 - 3,43 (m, 3H), 2,30 - 2,07 (m, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

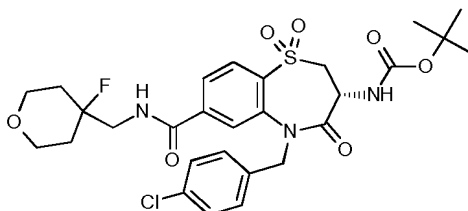
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-(difluorometoxi)fenil)metil]-7-[(oxan-4-il)metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-92)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 79 %.

- 5 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,12 min, M/Z (ES+) 524,2 [M-Boc+H+], 646,2 [M+Na+] UV al 99 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,23 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 11,7, 7,7 Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,24 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,54 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,22 - 1,10 (m, 2H).

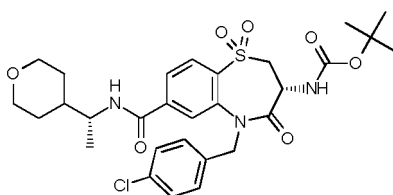
- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[[4-fluorooxan-4-il]metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-93)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 63 %.

- 15 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,15 min, M/Z (ES+) 510,10/512,05 [M-Boc+H+]; 632,15/634,20 [M+Na+] UV al 95 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,97 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 5,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,8, 7,7 Hz, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 3H), 3,58 - 3,49 (m, 4H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,66 (d, J = 12,2 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H).

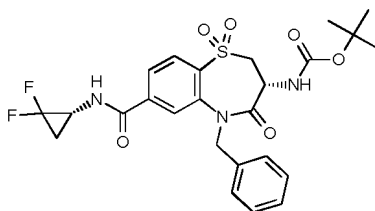
- 20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(1R)-1-(oxan-4-il)etil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-94)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 71 %.

- 25 CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,17 min, M/Z (ES+) 506,10/508,10 [M-Boc+H+], 628,15/630,20 [M+Na+] UV al 100 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 4H), 5,27 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,7, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dt, J = 13,3, 6,2 Hz, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 3H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,51 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,24 - 1,13 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

- 30 **Síntesis de N-[(3R)-5-bencil-7-1[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-95)**

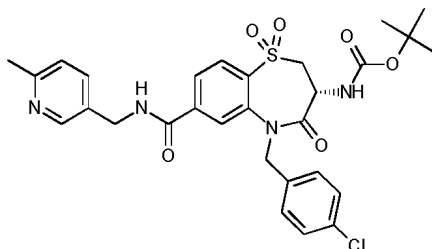


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 65 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,14 min, M/Z (ES+) 558,45 [M+Na+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 6H), 5,99 (s, 1H), 5,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 10,9, 7,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 13,3, 11,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,39 - 1,35 (m, 1H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[[6-metilpiridin-3-il]metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-96)**

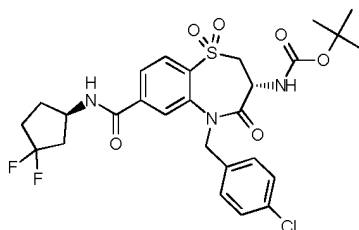


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP7 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 84 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,03 min, M/Z (ES+) 599,55/ 601,20 [M+H+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 4H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,38 (dt, J = 11,7, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 13,5, 7,6 Hz, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

- 20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-97)**

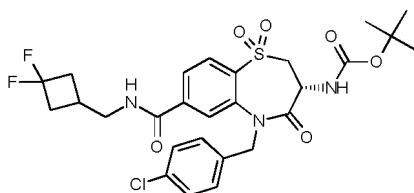


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP7 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 92 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,23 min, M/Z (ES+) 620,15/622,20 [M+Na+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 4H), 5,21 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 2,32 - 2,04 (m, 4H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

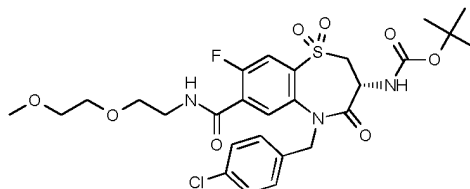
- Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(3,3-difluorociclobutil)metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ6,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (Intermedio IX-98)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 87 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 542,05/544,10 [M-tBu+H], 620,10/622,15 [M+Na+] UV al 100 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) d 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 4H), 6,03 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 10,8, 7,1 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,73 - 3,34 (m, 3H), 2,84 - 2,62 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

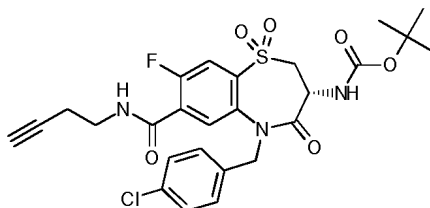
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[[2-(2-metoxietoxi)etil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-99)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP7 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 68 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,16 min, M/Z (ES+) 636,10/638,15 [M+Na+] UV al 100 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) d 8,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 5,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 4H), 3,45 - 3,38 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

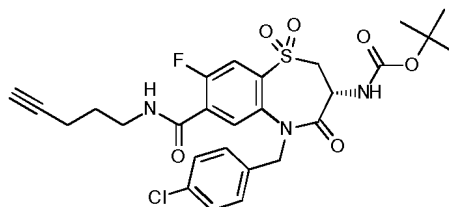
Síntesis de N-[(3R)-7-[(but-3-in-1-il)carbamoil]-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-100)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP7 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 65 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,19 min, M/Z (ES+) 586,05/588,10 [M+Na+] UV al 98 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) d 8,80 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 5,19 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 11,5, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 14,4, 7,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,41 (td, J = 7,0, 2,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

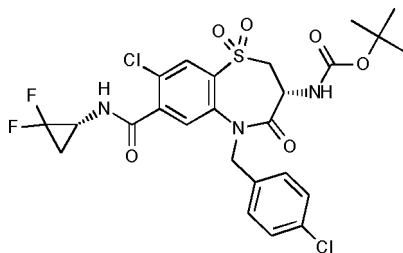
Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-7-[(pent-4-in-1-il)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-101)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP7 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 60 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 600,10/602,10 [M+Na+] UV al 94 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) d 8,70 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 5,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 11,5, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,80 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,21 (td, J = 7,2, 2,6 Hz, 2H), 1,68 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-8-cloro-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio IX-102)

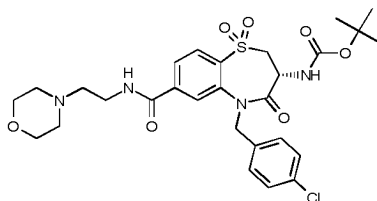


5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 77 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,22 min, M/Z (ES+) 626,05/628,10 [M+Na+] UV al 96 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 10,9, 7,1 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

10 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio IX-103)**

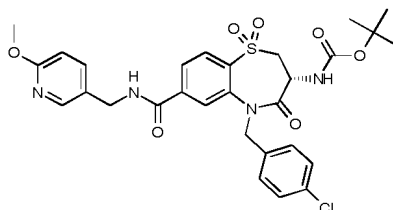


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP7 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 61 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1 min, M/Z (ES+) 607,55/609,15 [M+H+] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 3,57 - 3,52 (m, 4H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 2,45 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 - 2,37 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

20 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]carbamoil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio IX-104)**

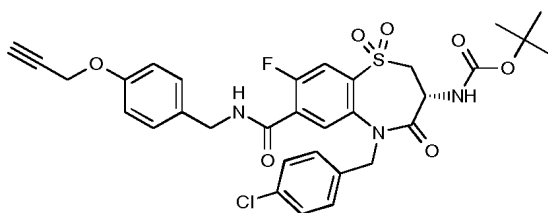


25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP7 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 78 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,18 min, M/Z (ES+) 615,55/617,10 [M+H+] UV al 96 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 3H), 4,07 (dd, J = 13,1, 7,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

30 **Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1J,4-trioxo-7-[[4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]metil]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio IX-105)**

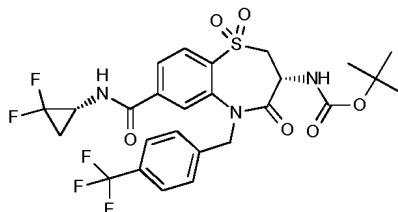


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP7 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 53 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,26 min, M/Z (ES+) 678,20/680,20 [M+Na+] UV al 93 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,15 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,83 - 4,78 (m, 3H), 4,46 - 4,34 (m, 3H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-7-1[(1R)-2,2-difluorociclopropil]carbamoyl]-1,1,4-trioxo-5-1 [4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-106)

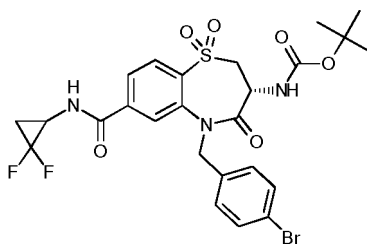


- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 80 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,21 min, M/Z (ES+) 626,1 [M+Na+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 5,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 11,8, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-bromofenil)metil]-7-[(2,2-difluorociclopropil)carbamoyl]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-107)

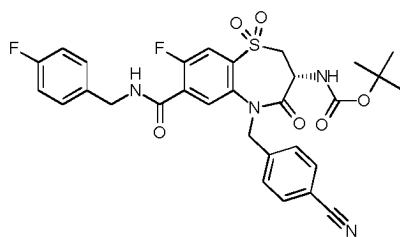


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 82 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,2 min, M/Z (ES+) 558,0/560,0 [M-Boc+H+], 636,0/638,0 [M+Na+] UV al 100 %;

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,82 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,18 (dd, J = 16,0, 10,6 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 23,0, 16,0 Hz, 1H), 4,37 (dtd, J = 11,9, 7,6, 4,6 Hz, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,75 - 1,55 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-7-[(4-fluorofenil)metil]carbamoyl]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-108)

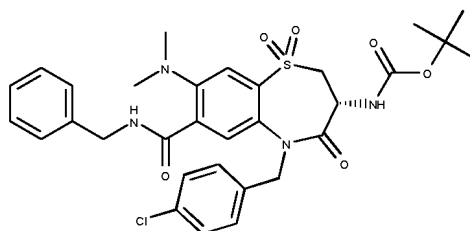


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 87 %.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,23 min, M/Z (ES+) 555,05 [M-tBu+H] UV al 99 %

- 5 Datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 10,9, 5,0 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 2H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 13,3, 11,1 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

- 10 **Síntesis de N-[(3R)-7-(bencilcarbamoi)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-o (Intermedio IX-109)**



Se añadió N-metilmetanamina 2 M en THF (0,15 ml, 0,3 mmol) a una solución en agitación del Intermedio IX-41 (100 %, 36,0 mg, 0,06 mmol) en etanol (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (5 ml), se lavó con agua y salmuera (5 ml), y se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

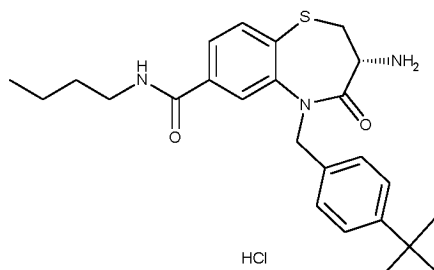
- 15 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos: tr=1,30 min M/Z (ES+) 626,95/629 [M+H+] UV al 100 %
 datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 11H), 5,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 14,0, 6,6 Hz, 3H), 4,03 (dd, J = 13,3, 7,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplos

La síntesis del clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 1) se ha descrito como la síntesis de ejemplo hacia el comienzo de la sección de procedimientos generales.

- 25 De acuerdo con el procedimiento general GP5 descrito y ejemplificado anteriormente, se sintetizaron los siguientes ejemplos a partir del intermedio VIII de amida: Los datos de la CLEM de las sales de clorhidrato enumeradas a continuación, muestran los iones de masa (M/Z) de la base libre correspondiente.

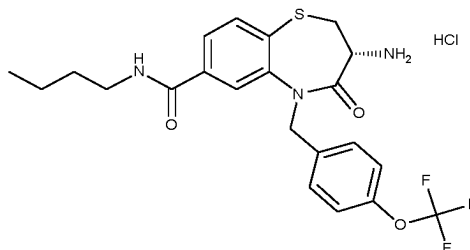
Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-*terc*-butilfenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 2)



- 30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 51 %.
 CLEM: MET-UPLCMS-B-007, tr=2,77 min, M/Z (ES+) 440 [M+H+] UV al 92 %
 Datos de la RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 0,96 - 0,82 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m,

2H), 3,30 - 3,17 (m, 3H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 1H), 4,98 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,25 (c, J = 8,5 Hz, 4H), 7,80 - 7,65 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,70 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 3)



5

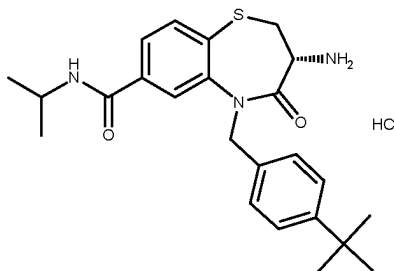
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CLEM: MET-UPLCMS-B-007, tr=2,83 min, M/Z (ES+) 468 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 3,31 - 3,19 (m, 3H), 3,68 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,76 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

10

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[[4-(terc-butilfenil)metil]-4-oxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 4)



15

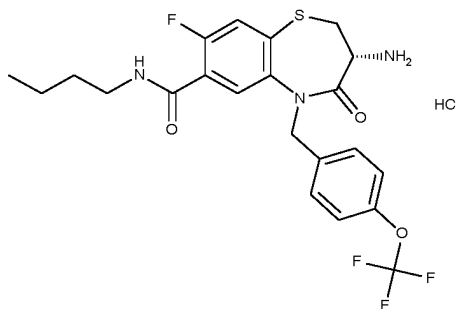
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 63 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=2,57 min, M/Z (ES+) 426 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 1,20-1,14 (m, 6H), 1,22 (s, 9H), 3,26 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,5, 6,8 Hz, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 1H), 5,01 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 4H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 3H).

20

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 5)



25

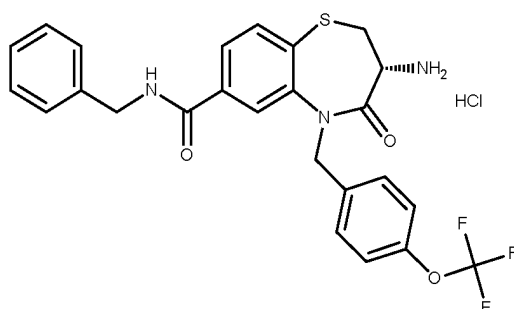
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 93 %.

CLEM: METCR 1416 genérico 7 minutos, tr=3,37 min, M/Z (ES+) 486 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,44 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 3H), 7,76 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,32 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,6, 6,9 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 11,5, 6,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 3H), 1,49 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,32 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

30

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-bencil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 6)

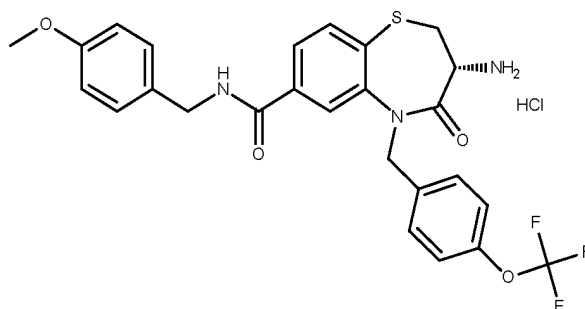


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 65 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006., tr=3,78 min, M/Z (ES+) 502 [M+H+] UV al 95 %

Datos de la RMN: RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 3,25 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 2H), 5,05 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 3H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 2H), 9,37 (s, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-[[4-metoxifenil]metil]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 7)

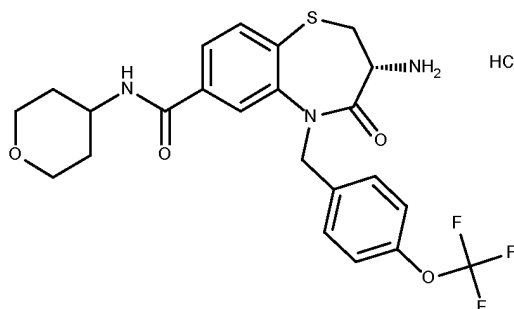


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 60 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=3,73 min, M/Z (ES+) 532 [M+H+] UV al 96 %

Datos de la RMN: RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 3,25 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,02 (dd, J = 11,8, 6,9 Hz, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 5,05 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 2H), 9,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(oxan-4-il)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 8)



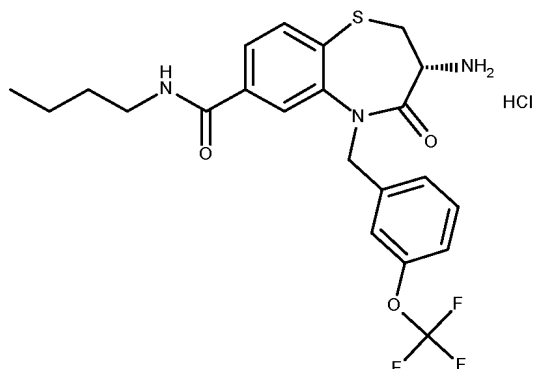
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 40 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=2,08 min, M/Z (ES+) 496 [M+H+] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 1,20 (dd, J = 16,6, 9,3 Hz, 1H), 1,60 (dd, J = 19,5, 11,8 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 13,2, 9,0 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 7,2, 3,8 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz,

2H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-4-oxo-5-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 9)



5

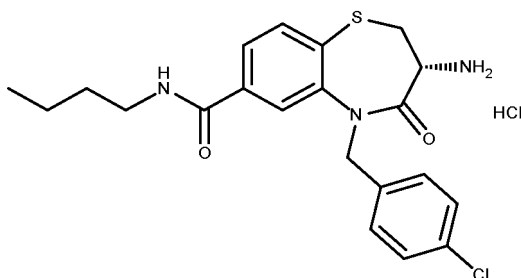
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 90 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=3,19 min, M/Z (ES+) 468 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 1,58 - 1,43 (m, 2H), 3,31 - 3,19 (m, 3H), 3,72 - 3,61 (m, 1H), 4,10 - 3,95 (m, 1H), 5,07 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 3H), 7,80 - 7,66 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,74 (t, J = 5,0 Hz, 1H).

10

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[[4-clorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 10)



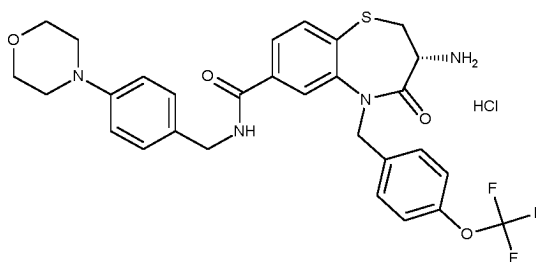
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 83 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=2,4 min, M/Z (ES+) 418/420 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 3,31 - 3,15 (m, 3H, oculto en pico de disolvente), 3,74 - 3,60 (m, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 1H), 5,01 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 4H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,76 (t, J = 5,4 Hz, 1H).

20

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-[[4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 11)



25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del

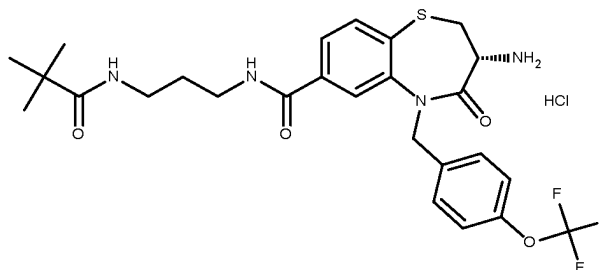
título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 91 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=3,04 min, M/Z (ES+) 587 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 3,27 - 3,09 (m, 4H), 3,32 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 4H), 4,14 - 4,00 (m, 1H), 4,55 - 4,38 (m, 2H), 5,13 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,16 (s a, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,62 (s, 3H), 9,42 (t, J = 5,4 Hz, 1H).

5

Síntesis de clorhidrato de N-(3-[[3-(3R)-3-amino-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-il]formamido]propil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 12)



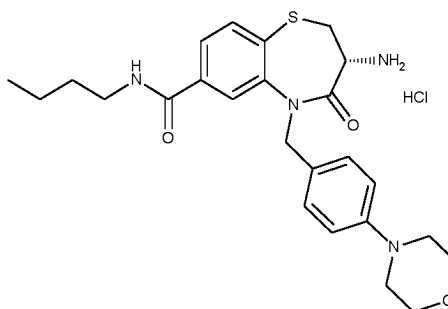
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 44 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=2,32 min, M/Z (ES+) 553 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (300 MHz, DMSO) 1,16 - 1,03 (m, 9H), 1,72 - 1,55 (m, 2H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 3,32 - 3,18 (m, 3H), 3,65 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 4,07 - 3,90 (m, 1H, oculto en pico de disolvente), 5,07 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 3H), 8,82 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

15

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[[4-(mopholin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 13)



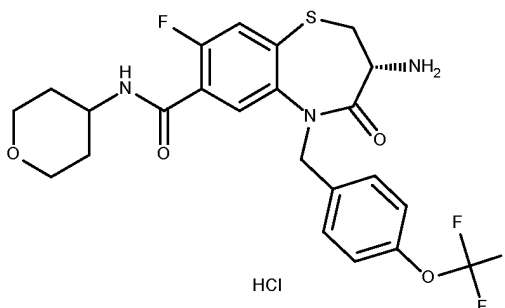
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 80 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=1,58 min, M/Z (ES-) 513 [M+ácido fórmico-H], 467 [M-H] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 3H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,41 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 4H), 3,64 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,34 - 3,18 (m, 3H), 3,11 - 2,97 (m, 4H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,33 (dc, J = 14,4, 7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, 3H).

25

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-8-fluoro-N-(oxan-4-il)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 14)



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del

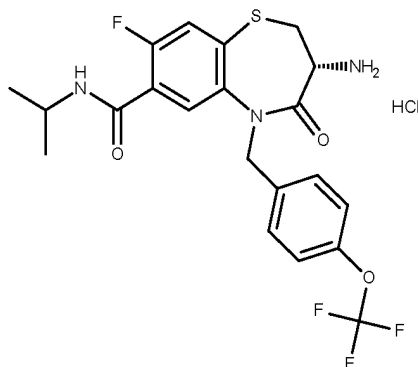
título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 46 %.

CLEM: UPLCMS-1 MET-UPLCMS-A-006, tr=2,13 min, M/Z (ES+) 514 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 3,25 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,69 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 5,02 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 3H).

5

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-8-fluoro-4-oxo-N-(propan-2-il)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 15)



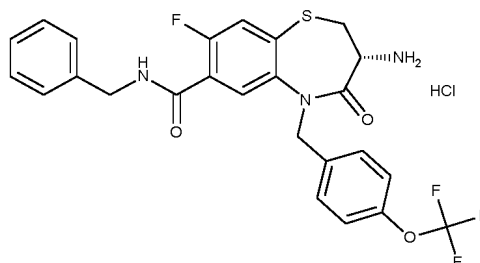
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 51 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=2,31 min, M/Z (ES+) 472/474 [M+H+] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 1,14 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 6H), 3,24 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 5,01 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 3H).

15

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-bencil-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 16)



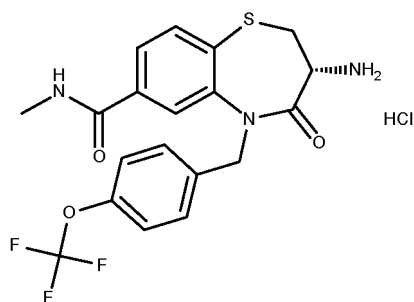
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 32 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=2,69 min, M/Z (ES+) 520 [M+H+] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 3,25 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,5, 7,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 15,1, 5,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 15,2, 6,2 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 7H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 3H), 9,05 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

25

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-metil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 17)

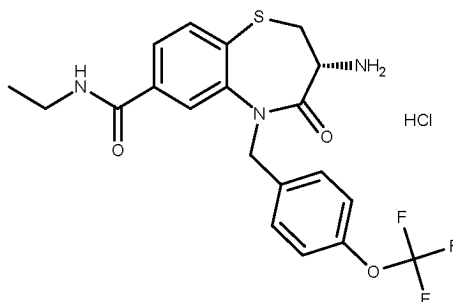


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 64 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=1,92 min, M/Z (ES+) 426 [M+H+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 2,80 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,25 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,92 (m, 1H), 5,05 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,78 (c, J = 4,3 Hz, 1H).

10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-etil-4-oxo-5-[(4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 18)**

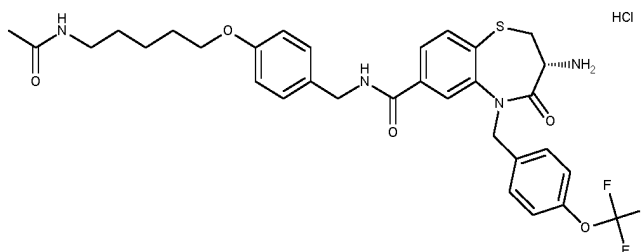


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 60 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=2,31 min, M/Z (ES+) 440 [M+H+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,35 - 3,18 (m, 3H), 3,69 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 1H), 5,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,83 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-((4-[(5-acetamidopentil)oxi]fenil)metil)-4-oxo-5-[(4-(trifluorometoxi)fenil]metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 19)**

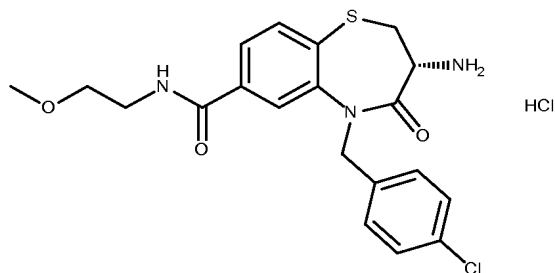


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 69 %.

CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=2,71 min, M/Z (ES+) 645 [M+H+] UV al 97 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 1,48 - 1,33 (m, 4H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 12,3, 6,4 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 5,03 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 15,7, 8,3 Hz, 4H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 3H), 9,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H).

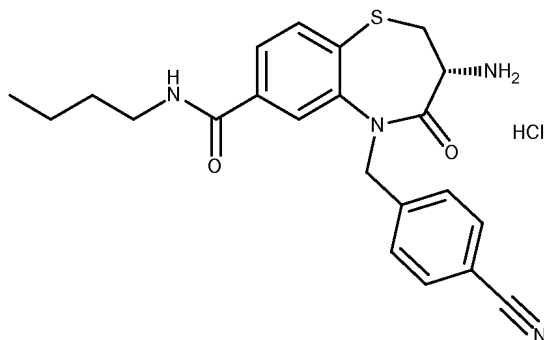
30 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2-metoxietil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-**

benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 20)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

- 5 CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=2,18 min, M/Z (ES+) 420 [M+H+] UV al 89 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 3,29 - 3,18 (m, 4H), 3,52 - 3,39 (m, 4H), 3,68 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,7, 6,8 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 4H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 3H), 8,88 (t, J = 4,8 Hz, 1H).

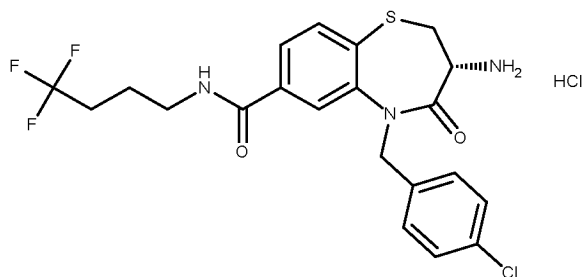
10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-cianofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 21)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

- 15 CLEM: MET-UPLCMS-A-006, tr=1,89 min, M/Z (ES+) 409 [M+H+] UV al 95 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 3H), 3,69 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 6,7 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 - 7,67 (m, 4H), 8,03 (s, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,75 (t, J = 5,3 Hz, 1H).

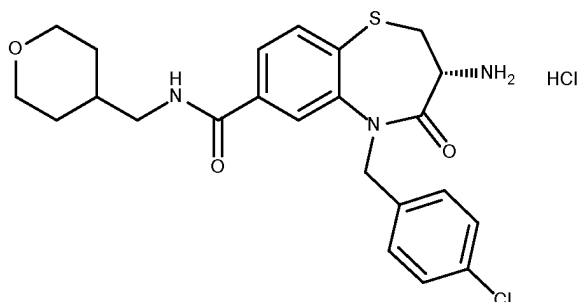
Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 22)



- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 95 %.

- 25 CLEM: METCR1416 genérico 7 minutos, tr=3,25 min, M/Z (ES+) 472/474 [M+H+] UV al 100 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,85 - 7,69 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 5,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 11,5, 6,7 Hz, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 2H), 2,43 - 2,25 (m, 3H), 1,76 (dt, J = 14,8, 7,1 Hz, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-

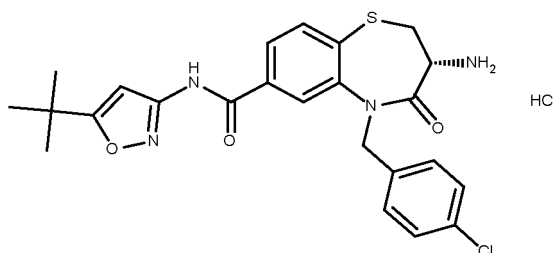
benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 23)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 90 %.

5 CLEM: METCR1416 genérico 7 minutos, tr=3 min, M/Z (ES+) 460/462 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,74 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 4H), 5,40 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,65 (dd, J = 11,5, 6,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,11 (m, 5H), 1,79 (ddd, J = 11,3, 7,4, 4,0 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,19 (cd, J = 12,0, 4,4 Hz, 2H).

10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(5-terc-butil-1,2-oxazol-3-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 24)**

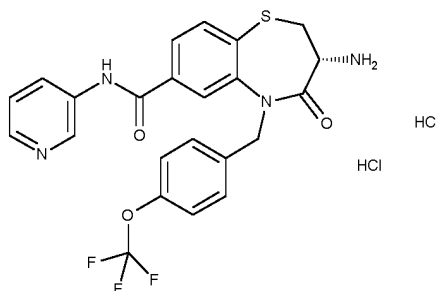


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 100 %.

15 CLEM: METCR1416 genérico 7 minutos, tr=3,47 min, M/Z (ES+) 485/487 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,58 (s, 1H), 8,40 (s, 3H), 8,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41-7,22 (m, 4H), 5,45 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,7, 6,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

20 **Síntesis de diclorhidrato de (3R)-3-amino-4-oxo-N-(piridin-3-il)-5-[(4-(trifluorometoxi)fenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 25)**

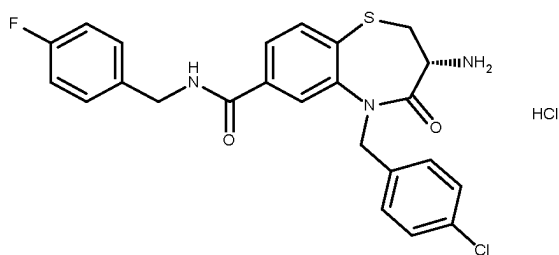


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis con un rendimiento del 90 %.

25 CLEM: METCR1416 genérico 7 minutos, tr=2,96 min, M/Z (ES+) 489 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 4H), 8,45 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,50 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,71 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 26)

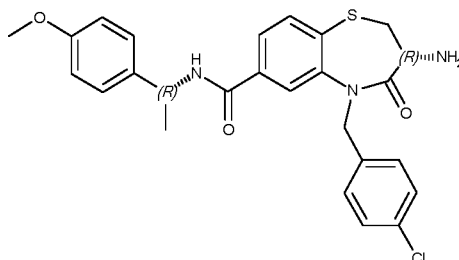


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 80 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,27 min, M/Z (ES+) 470/472 [M+H+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 7,14 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,22 (d, J = 11,6 Hz, 1H).

- 10 **Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 27)**

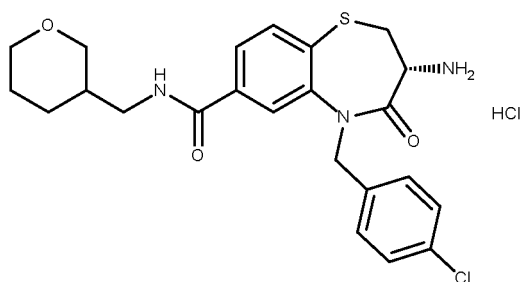


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 51 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,36 min, M/Z (ES+) 496/498 [M+H+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,35 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,11 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,87 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

- Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(oxan-3-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 28)**

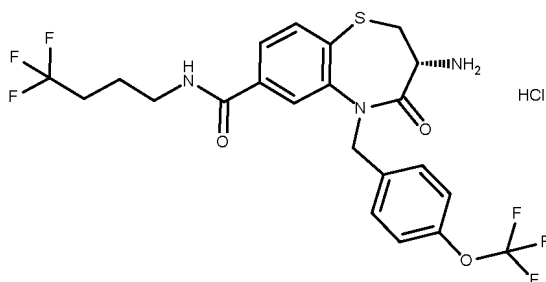


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 98 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,04 min, M/Z (ES+) 460/462 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,73 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 5,42 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 4H), 3,28 - 3,08 (m, 4H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,59 (dd, J = 9,8, 3,7 Hz, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,24 (c, J = 9,8 Hz, 1H).

- Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 29)**

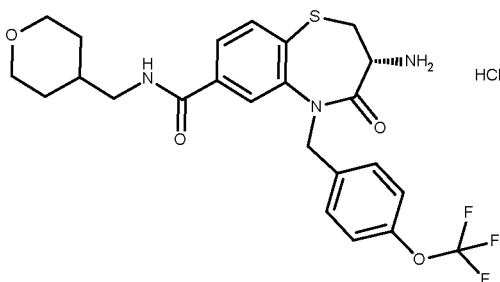


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,33 min, M/Z (ES+) 522 [M+H+] UV al 99 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO) d 1,75 (dt, J = 7,06, 14,74 Hz, 2H), 2,24 - 2,35 (m, 2H), 3,24 (t, J = 11,56 Hz, 1H), 3,34 - 3,43 (m, 2H), 3,63 (dd, J = 6,43, 11,14 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 6,89, 11,55 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 15,25 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 15,56 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 7,71 - 7,79 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,80 (s, 1H)

- 10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 30)**

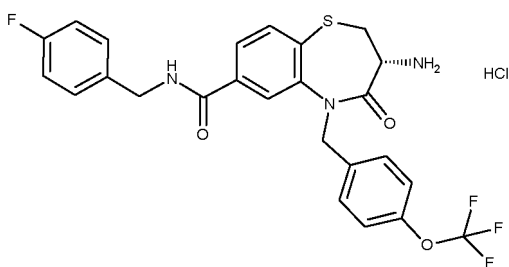


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 96 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,09 min, M/Z (ES+) 510 [M+H+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO) d 1,20 (cd, J = 4,28, 12,04 Hz, 2H), 1,54 - 1,61 (m, 2H), 1,80 (ddt, J = 3,88, 7,19, 10,88 Hz, 1H), 3,11 - 3,30 (m, 5H), 3,59 - 3,67 (m, 1H), 3,82 - 3,89 (m, 2H), 4,04 (dd, J = 6,98, 11,61 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 13,61 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,55 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,49 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,70 (s, 1H)

- 20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 31)**

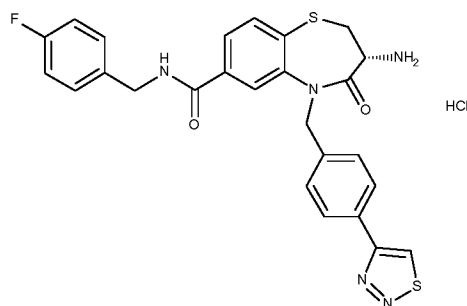


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,38 min, M/Z (ES+) 520 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, d6-DMSO) d 3,25 (t, J = 11,59 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 6,86, 11,35 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 6,88, 11,71 Hz, 1H), 4,47 (cd, J = 5,93, 15,05 Hz, 2H), 5,05 (d, J = 15,56 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,55 Hz, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,19 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 5,63, 8,59 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,74, 8,05 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 9,37 (t, J = 5,80 Hz, 1H)

- 30 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-5-[[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 32)**

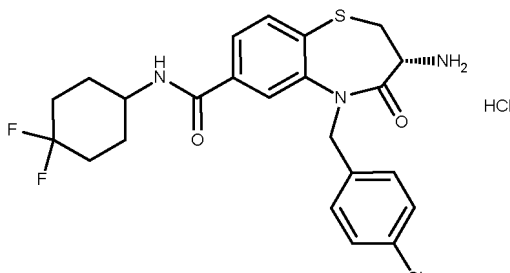


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,14 min, M/Z (ES+) 520 [M+H+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,57 (s, 1H), 9,30 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,53 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,57 - 4,39 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 11,8, 6,9 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H).

- 10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(4,4-difluorociclohexil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 33)**

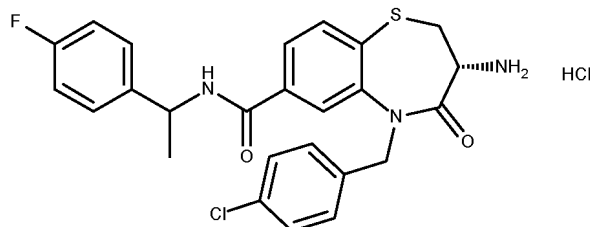


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 97 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,26 min, M/Z (ES+) 480/482 [M+H+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 3H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 4H), 5,40 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,98 (ddd, J = 64,0, 29,8, 11,0 Hz, 6H), 1,67 (c, J = 11,7, 10,7 Hz, 2H).

- 20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 34)**

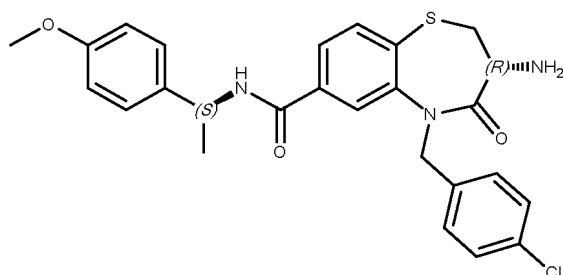


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 97 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,35 min, M/Z (ES+) 484/486 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 3H), 8,05 (dd, J = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 7,0, 6,1, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 7,16 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,39 (dd, J = 15,5, 5,5 Hz, 1H), 5,17 (td, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,7, 6,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,23 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,49 (dd, J = 7,0, 3,2 Hz, 3H).

- 30 **Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 35)**

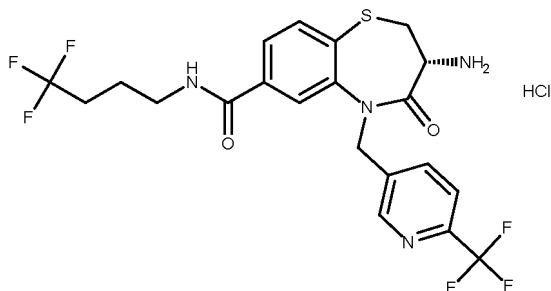


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 50 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,3 min, M/Z (ES+) 496/498 [M+H+] UV al 96 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 6H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,90 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 3,03 - 2,83 (m, 1H), 1,93 (a, 2H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

- 10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 36)**

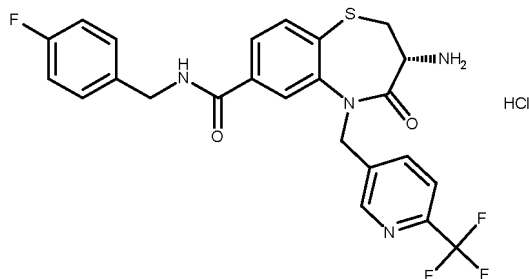


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 19 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,11 min, M/Z (ES+) 507 [M+H+] UV al 93 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, MeOH-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,11 (dd, J = 11,6, 6,9 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,5, 7,4 Hz, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 3,23 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,33 - 2,17 (m, 2H), 1,88 (p, J = 7,2 Hz, 2H).

- 20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 37)**

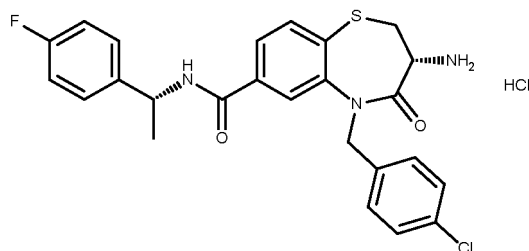


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 43 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,13 min, M/Z (ES+) 505 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 5,51 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,47 (cd, J = 15,1, 5,9 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 11,6 Hz, 1H).

- 30 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 38)**

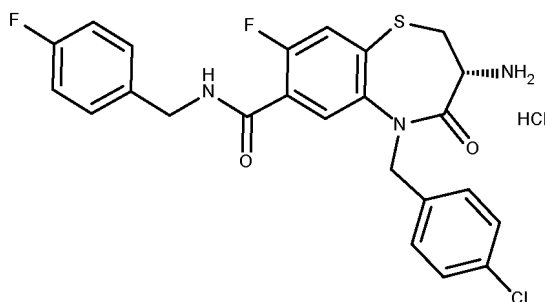


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 96 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,32 min, M/Z (ES+) 484/486 [M+H+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 2H), 7,31 (c, J = 8,6 Hz, 4H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 1H), 3,62 - 3,56 (m, 1H), 3,18 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

- 10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 39)**

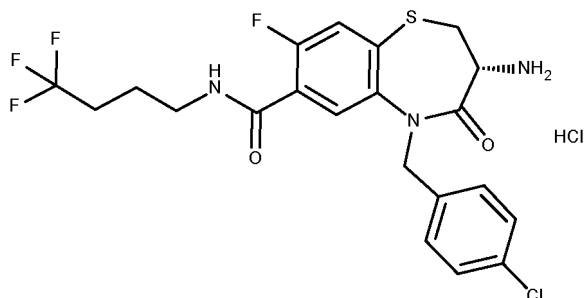


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,29 min, M/Z (ES+) 488/490 [M+H+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 3H), 7,83 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 6H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,45 (cd, J = 15,1, 6,0 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 11,6, 6,9 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 11,6 Hz, 1H).

- 20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 40)**

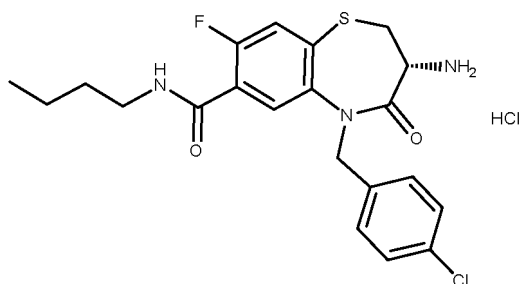


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,21 min, M/Z (ES+) 490/492 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H), 7,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,32 (c, J = 8,6 Hz, 4H), 5,34 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 1,73 (dt, J = 14,7, 7,0 Hz, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 41)

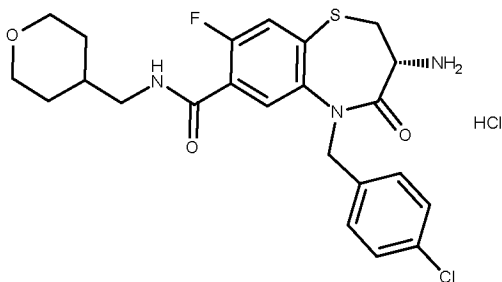


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,19 min, M/Z (ES+) 436/438 [M+H+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 - 8,47 (m, 4H), 7,75 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,32 (c, J = 8,4 Hz, 4H), 5,31 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,6, 6,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 3H), 1,48 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

- 10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 42)**

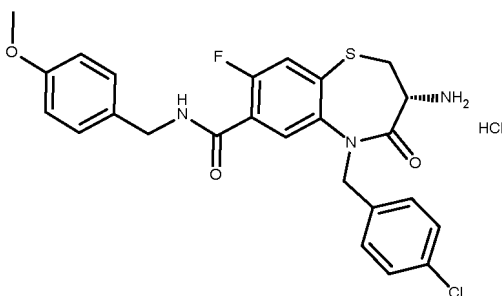


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido con un rendimiento del 98 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=2,98 min, M/Z (ES+) 478/490 [M+H+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 - 8,54 (m, 4H), 7,73 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,32 (c, J = 8,6 Hz, 4H), 5,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,5, 7,0 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,2, 2,9 Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 11,6, 7,0 Hz, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 3H), 3,14 (dc, J = 31,8, 6,8 Hz, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,56 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,18 (cd, J = 12,2, 4,4 Hz, 2H).

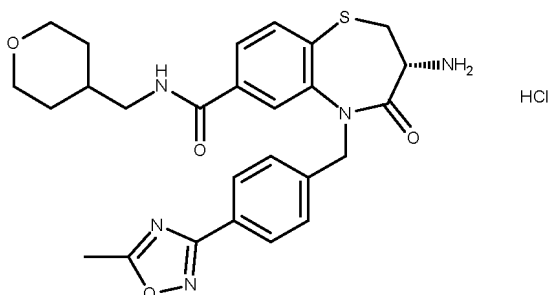
- 20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 43)**



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,23 min, M/Z (ES+) 500/502 [M+H+] UV al 99 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,03 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 3H), 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,32 (c, J = 8,4 Hz, 4H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,39 (cd, J = 14,9, 5,9 Hz, 2H), 4,01 (dd, J = 11,5, 6,9 Hz, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,25 (t, J = 11,6 Hz, 1H).

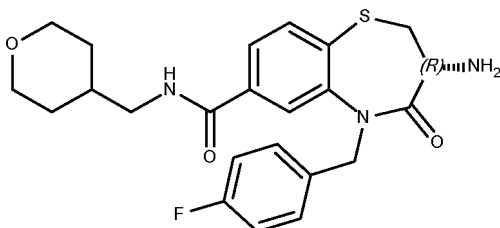
Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 44)

HCl

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 96 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=2,83 min, M/Z (ES+) 508 [M+H+] UV al 97 %

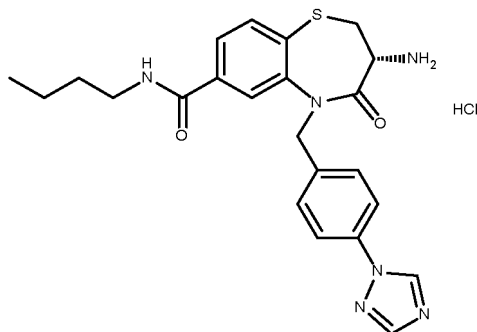
Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,73 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (a, 2H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,45 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,56 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,19 (cd, J = 12,2, 4,7 Hz, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[[4-(5-fluorofenil)metil]-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 45)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 28 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=2,86 min, M/Z (ES+) 444 [M+H+] UV al 94 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,56 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,39 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 3H), 3,23 - 3,07 (m, 3H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 1,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,31 (m, 1H), 1,19 (cd, J = 12,0, 4,5 Hz, 3H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-4-oxo-5-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 46)

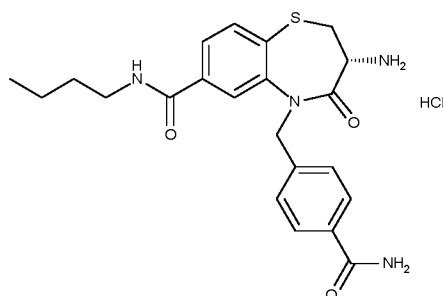
HCl

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 98 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=2,82 min, M/Z (ES+) 451 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (s, 1H), 8,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 - 7,64 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,49 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,65 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 3H), 1,50 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,32 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-carbamoilfenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 47)

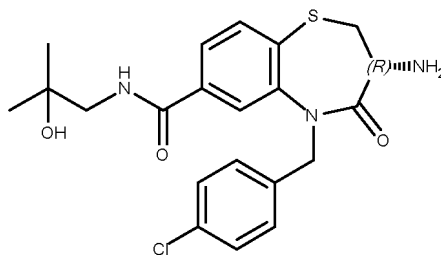


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 95 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=1,44 min, M/Z (ES+) 427 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 - 7,64 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,45 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,7, 6,8 Hz, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 3H), 1,51 (quint., J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 48)

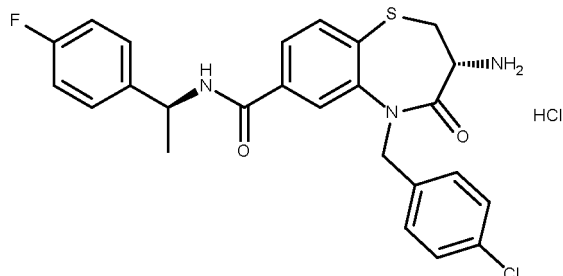


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 52 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=2,91 min, M/Z (ES+) 434/436 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,29 (s, 4H), 5,38 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,41 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,03 (d, J = 40,0 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 3,2 Hz, 6H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 49)

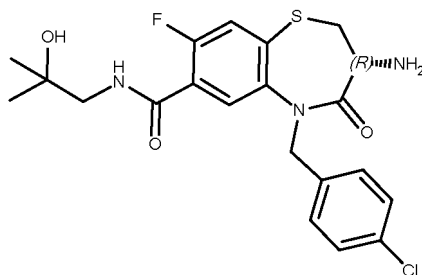


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 90 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,45 min, M/Z (ES+) 484/486 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 3H), 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 4H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,39 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,16 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,7, 6,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-

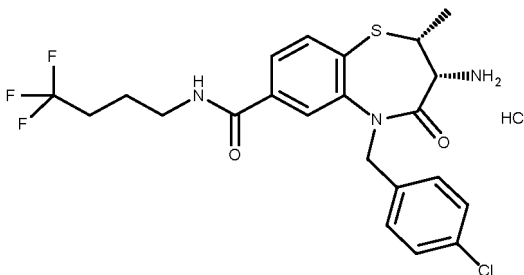
benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 50)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 64 %.

5 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3 min, M/Z (ES+) 452/454 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 4H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 5,52 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 1,30 (s, 6H)

10 **Síntesis de clorhidrato de (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-2-metil-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 51)**

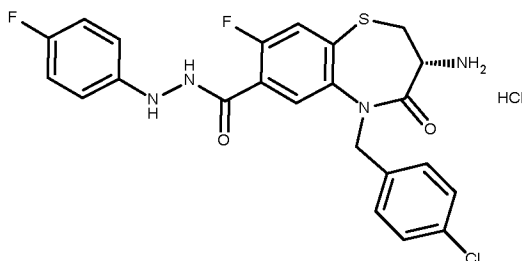


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 74 %.

15 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,25 min, M/Z (ES+) 486/488 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 3H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 4H), 5,49 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 1,76 (dt, J = 14,8, 7,1 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N'-(4-fluorofenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida (Ejemplo 52)**

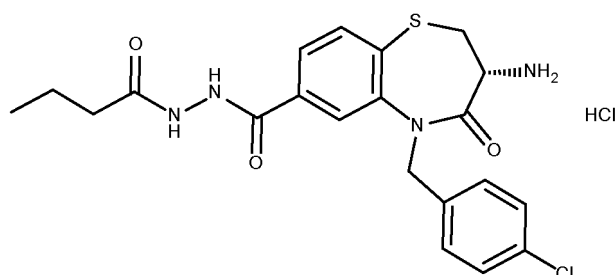


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro con un rendimiento del 91 %.

25 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,14 min, M/Z (ES+) 489/491 [M+H+] UV al 93 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 3,26 (t, J = 11,58 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 6,86, 11,42 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 6,87, 11,67 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,42 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 15,44 Hz, 1H), 6,76 - 6,82 (m, 2H), 6,99 - 7,06 (m, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 4H), 7,69 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,32 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 8,44 (s, 3H), 10,36 (d, J = 2,57 Hz, 1H).

30 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N'-butanoil-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida (Ejemplo 53)**

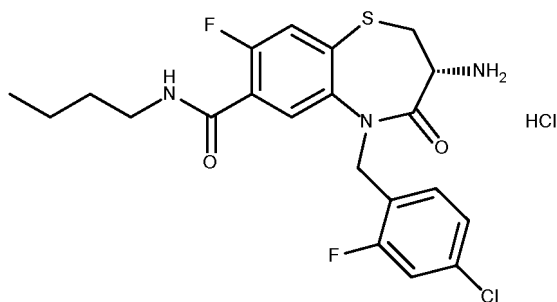


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 81 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=2,87 min, M/Z (ES+) 447/449 [M+H+] UV al 82 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,49 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,31 (s, 3H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 4H), 5,49 - 5,39 (m, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,24 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,17 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,58 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 54)

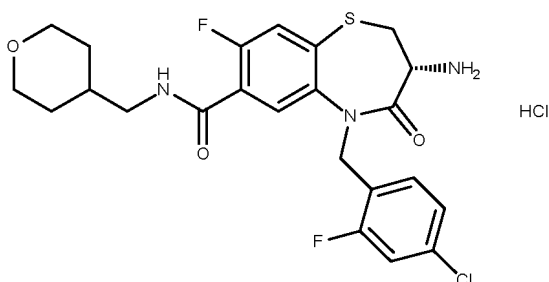


- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 99 %.

CLEM: MET-uPLC-AB-101, tr=2,39 min, M/Z (ES+) 454/456 [M+H+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,42 - 8,19 (m, 3H), 7,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,6, 6,9 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,18 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,50 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 55)

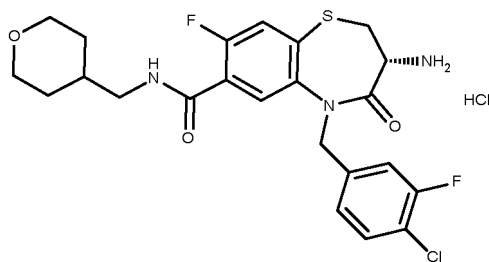


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 100 %.

CLEM: MET-uPLC-AB-101, tr=2,05 min, M/Z (ES+) 496/498 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,52 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,48 - 8,27 (m, 3H), 7,83 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,3, 2,6 Hz, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,26 (td, J = 11,7, 1,8 Hz, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 3H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 2H).

- 30 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 56)**

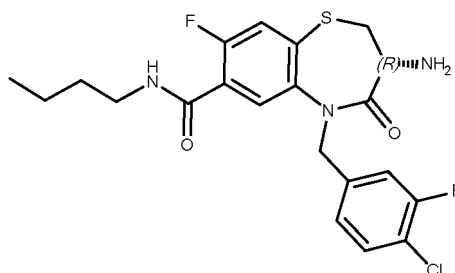


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 76 %.

CLEM: METCR1600, tr=4,01 min, M/Z (ES+) 496/498 [M+H+] UV al 100 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,63 - 8,46 (m, 4H), 7,70 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,7, 6,8 Hz, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 3H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,56 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,25 - 1,13 (m, 2H).

10 **Síntesis de (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 57)**

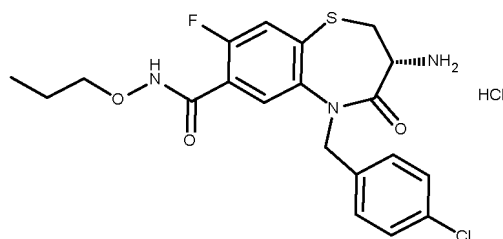


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 27 %.

CLEM: METCR1278 Genérico 3,5 minutos, tr=2,4 min, M/Z (ES+) 454/456 [M+H+] UV al 96 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, MEtOH-d4) d 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 1H), 1,59 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-N-propoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 58)**

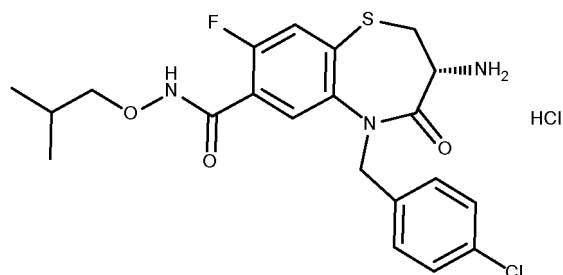


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis con un rendimiento del 68 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,06 min, M/Z (ES+) 438/440 [M+H+] UV al 98 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,62 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 7,79 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, 4H), 5,34 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,84 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,24 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,61 (h, J = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(2-metilpropoxi)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 59)

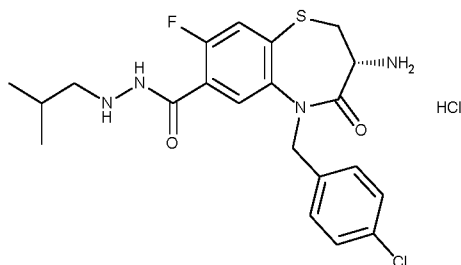


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 90 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,21 min, M/Z (ES+) 452/453 [M+H+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,65 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,35 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,2, 7,0 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 17,1,5,6 Hz, 3H), 3,24 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,93 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 6H)

10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N'-(2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida (Ejemplo 60)**

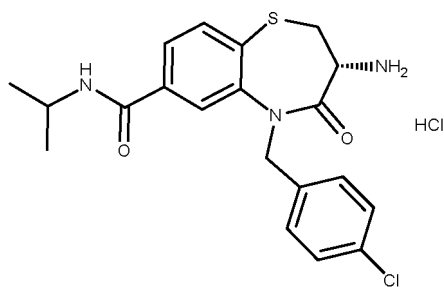


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 99 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,28 min, M/Z (ES+) 451/452 [M+H+] UV al 94 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,15 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,74 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 5,29 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,65 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,66 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-N-(propan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 61)

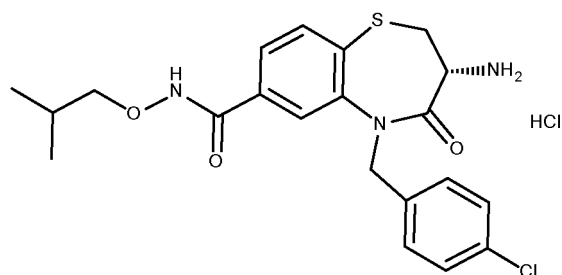


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 92 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,08 min, M/Z (ES+) 404/406 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ 1,19 (d, J = 6,60 Hz, 6H), 3,16 - 3,29 (m, 1H), 3,58 - 3,74 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 6,76, 11,58 Hz, 1H), 4,12 (dc, J = 6,60, 13,83 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,41 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,39 Hz, 1H), 7,24 - 7,40 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,65, 8,05 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 8,20 - 8,66 (m, 4H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2-metilpropoxi)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 62)

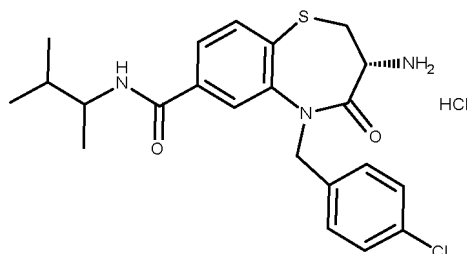


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 82 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,19 min, M/Z (ES+) 434/436 [M+H⁺] UV al 93 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,43 (s, 3H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,85 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 4H), 5,44 - 5,26 (m, 1H), 5,05 - 4,92 (m, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 3H), 3,24 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,01 - 0,80 (m, 6H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3-metilbutan-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 63)

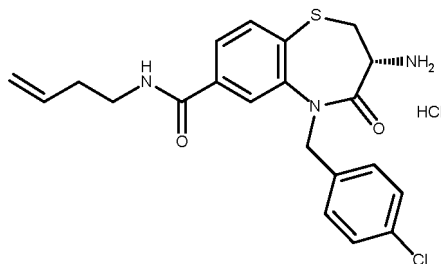


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 98 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,27 min, M/Z (ES+) 432/434 [M+H⁺] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 - 8,12 (m, 4H), 7,97 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 4H), 5,36 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 15,5, 7,8 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,22 (td, J = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 1,76 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 1,11 (dd, J = 6,8, 3,3 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(but-3-en-1-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 64)

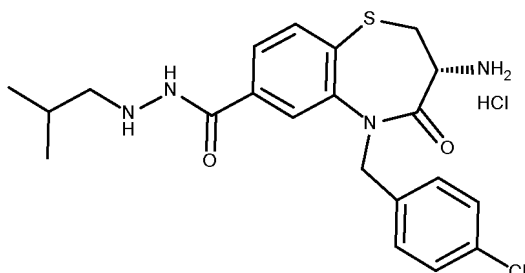


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 98 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,1 min, M/Z (ES+) 416/418 [M+H⁺] UV al 99 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,53 - 8,16 (m, 3H), 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 4H), 5,82 (ddt, J = 17,0, 10,3, 6,7 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,11 - 5,00 (m, 2H), 4,98 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,7, 6,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 3,23 (dd, J = 13,1, 10,0 Hz, 1H), 2,29 (c, J = 7,0 Hz, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N'-(2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida (Ejemplo 65)



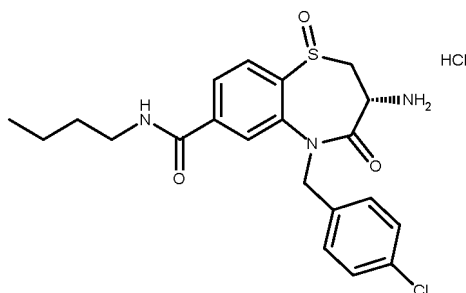
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 61 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,11 min, M/Z (ES+) 433/435 [M+H+] UV al 92 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,96 (s, 2H), 8,44 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 4H), 5,43 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,77 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 6H).

De acuerdo con el procedimiento general GP5 descrito y ejemplificado anteriormente, se sintetizaron los siguientes ejemplos a partir del intermedio IX:

- 10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁴,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 66)**

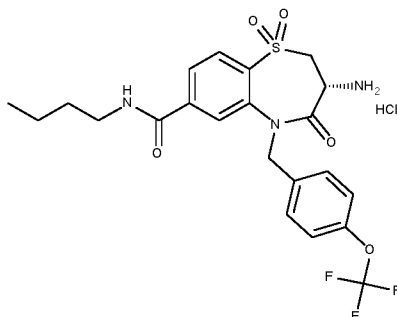


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 75 %.

- 15 CLEM: METCR1600, tr=3,77 min, M/Z (ES+) 434/436 [M+H+] UV al 96 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) 8,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 3H), 8,16 - 8,02 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 3H), 1,54 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,45 - 1,24 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

- 20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 67)**

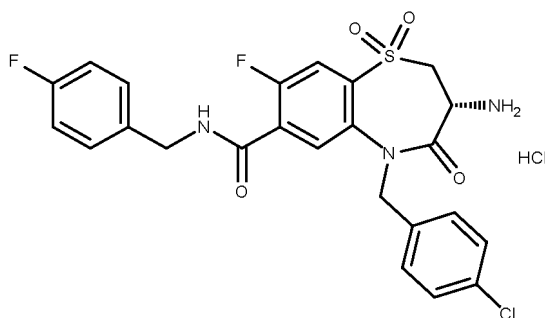


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 72 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,27 min, M/Z (ES+) 500 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) 8,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,04 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 13,1, 11,2 Hz, 1H), 3,27 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 1,50 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 68)

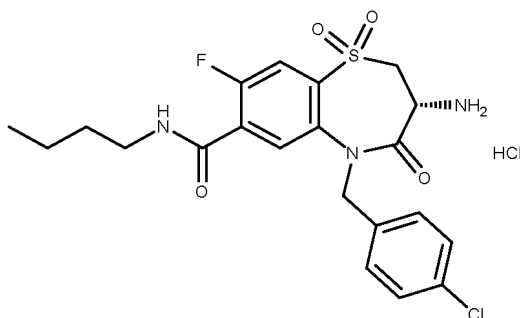


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 87 %.

CLEM: MET-uPLC-AB-101; tr=2,43 min, M/Z (ES+) 520/522 [M+H+] UV al 90 %

Datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,33 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,52 - 4,37 (m, 3H), 4,11 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 1H).

10 Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 69)

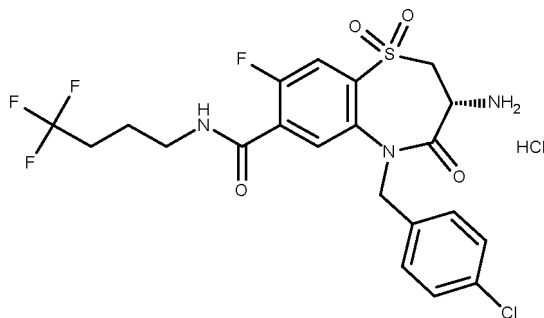


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 72 %.

15 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr = 2,33 min, M/Z (ES+) 468/470 [M+H+] UV al 94 %

Datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 - 8,50 (m, 4H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 5,21 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 1H), 3,29 - 3,11 (m, 2H), 1,47 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

20 Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 70)



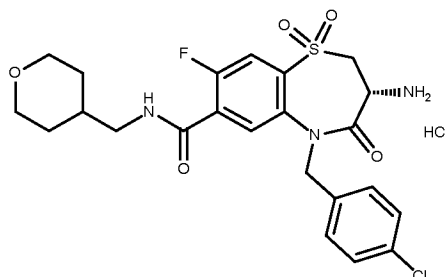
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa con un rendimiento del 99 %.

25 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,29 min, M/Z (ES+) 522/524 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71

(d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 5,18 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 13,2, 11,0 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 1,72 (dt, J = 14,7, 6,9 Hz, 2H).

5 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 71)**

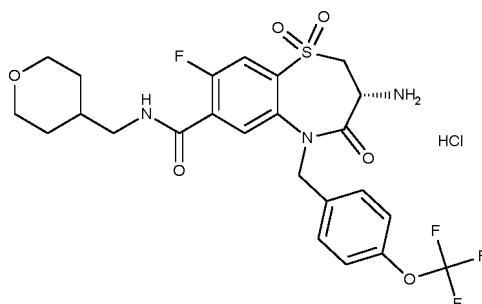


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 87 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos, tr=1,02 min, M/Z (ES+) 510/512 [M+H+] UV al 92 %

10 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,65 (s, 1H), 7,96 (s a, 3H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (s, 4H), 5,22 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,53 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 9,0 Hz, 3H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 72)

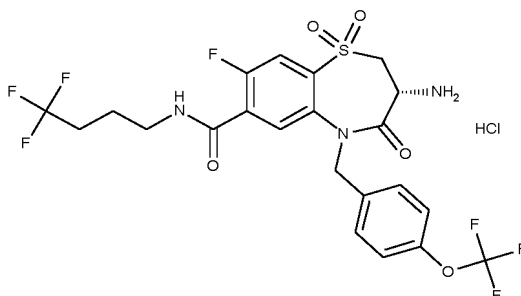


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 95 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,12 min, M/Z (ES+) 560 [M+H+], UV al 94 %

20 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) d 1,18 (cd, J = 4,32, 12,21 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 12,72 Hz, 2H), 1,66 - 1,80 (m, 1H), 3,14 (dh, J = 6,24, 25,75 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 11,57 Hz, 2H), 3,78 - 3,89 (m, 2H), 3,93 - 4,05 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 7,47, 13,32 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 7,59, 10,81 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,84 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 15,77 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,27 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 5,42 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H), 8,67 (t, J = 5,83 Hz, 1H).

25 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-8-fluoro-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 73)**



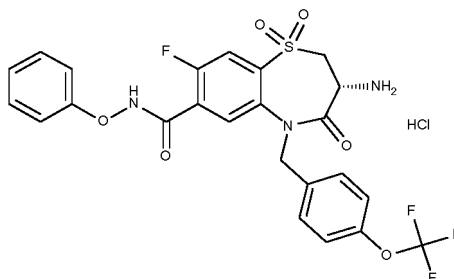
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del

título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,35 min, M/Z (ES+) 572 [M+H⁺] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,72 (dt, J = 7,00, 14,60 Hz, 2H), 2,21 - 2,34 (m, 2H), 3,32 - 3,40 (m, 2H), 3,99 (dd, J = 11,15, 13,06 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 7,51, 13,32 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 7,60, 10,84 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,77 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 15,77 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,33 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 5,47 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H), 8,76 (t, J = 5,66 Hz, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-fenoxi-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 74)

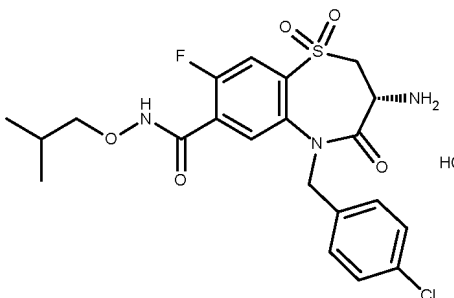


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 46 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,31 min, M/Z (ES+) 554 [M+H⁺] UV al 96 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,97 - 4,07 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 7,42, 13,19 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 7,86, 10,51 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 15,63 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 15,87 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,91 Hz, 3H), 7,26 - 7,42 (m, 4H), 7,52 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 4,07 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 8,59 (s, 3H), 12,80 (s, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-N-(2-metilpropoxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 75)

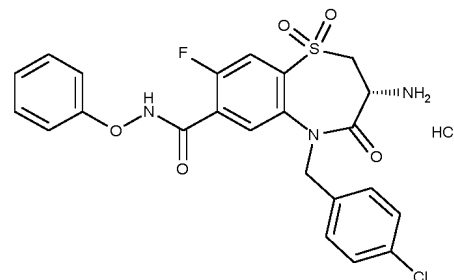


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,16 min, M/Z (ES+) 484/486 [M+H⁺] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (d, J = 6,69 Hz, 6H), 1,90 (dp, J = 6,97, 13,67 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 2,94, 6,55 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 11,95 Hz, 1H), 4,06 - 4,20 (m, 1H), 4,48 (dd, J = 7,77, 10,75 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,64 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 15,57 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,72 (d, J = 4,81 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 8,62 (s, 3H), 11,83 (s, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 76)

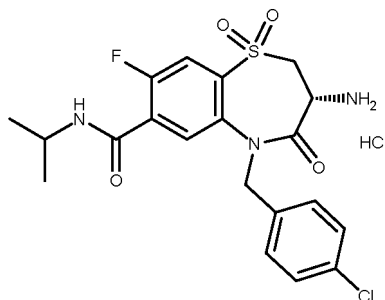


30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 57 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,21 min, M/Z (ES+) 504/506 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 7,09 (dd, J = 13,1, 7,7 Hz, 3H), 5,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 1H).

5 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 77)**

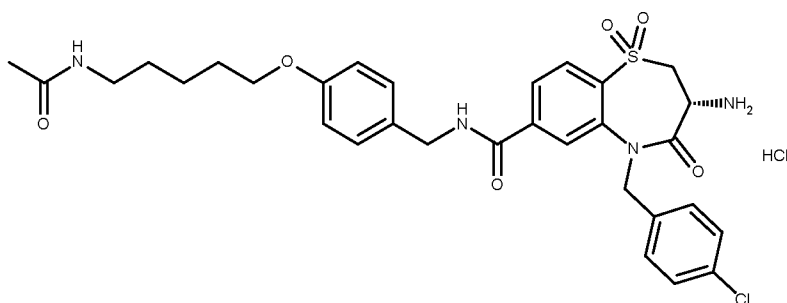


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 %.

10 CLEM: MET-uHPLC-AB-101, tr=2,09 min, M/Z (ES+) 454/456 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 - 8,18 (m, 4H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 5,20 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 1,14 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 6H).

15 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-({4-[(5-acetamidopentil)oxi]fenil}-metil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 78)**

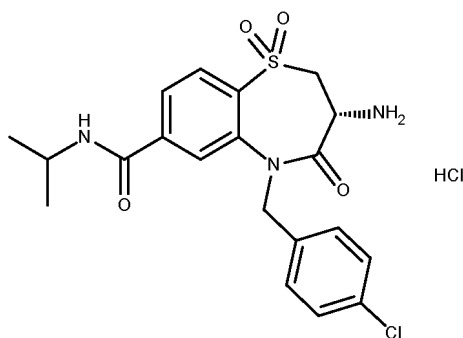


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 95 %.

20 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,2 min, M/Z (ES+) 627/629 [M+H+] UV al 95 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) 9,39 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,22 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,11 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 3H), 3,03 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,69 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,50 - 1,31 (m, 4H).

25 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 79)**

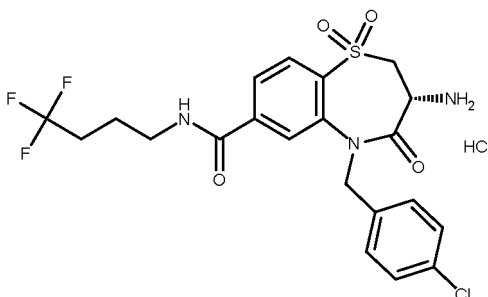


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 92 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,02 min, M/Z (ES+) 436/438 [M+H+], UV al 100 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 1,17 (dd, J = 1,56, 6,58 Hz, 6H), 3,95 (dd, J = 11,30, 13,11 Hz, 1H), 4,01 - 4,17 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 7,48, 11,05 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 15,70 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 15,70 Hz, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 4H), 7,92 (s, 1H), 7,97 - 8,08 (m, 2H), 8,50 (s, 3H), 8,65 (d, J = 7,61 Hz, 1H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 80)

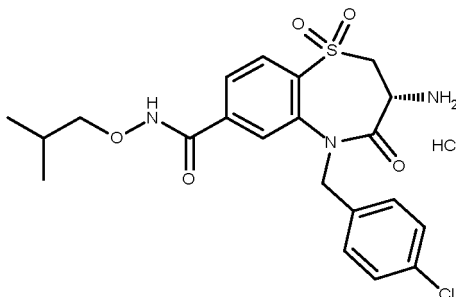


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 98 %.

CLEM: MET-uHPLC-AB-101, tr=2,29 min, M/Z (ES+) 504/506 [M+H+] UV al 99 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,02 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H), 8,04 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 4H), 5,23 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 13,1, 11,3 Hz, 1H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 1,75 (dt, J = 14,7, 7,1 Hz, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2-metilproxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 81)

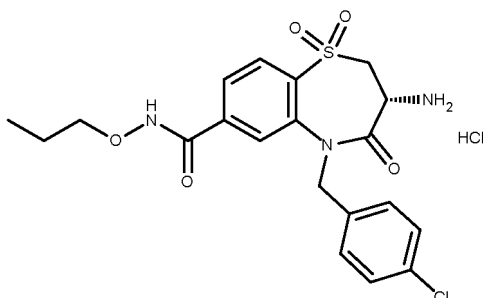


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 79 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,14 min, M/Z (ES+) 466/468 [M+H+] UV al 96 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,11 (s, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,15 - 7,98 (m, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 4H), 5,33 - 5,16 (m, 1H), 5,02 - 4,79 (m, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 4,03 - 3,90 (m, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 1,91 (dt, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 1,00-0,78 (m, 6H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-propoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 82)

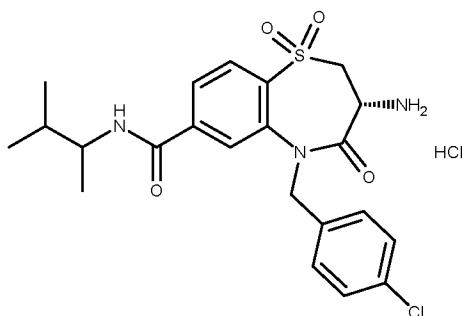


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 68 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3 min, M/Z (ES+) 452/454 [M+H+] UV al 95 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,10 (s, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,14 - 7,82 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 4H), 5,32 - 5,14 (m, 1H), 5,02 - 4,77 (m, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 1H), 3,84 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,60 (h, J = 7,1 Hz, 2H), 0,99 - 0,82 (m, 3H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3-metilbutan-2-il)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 83)

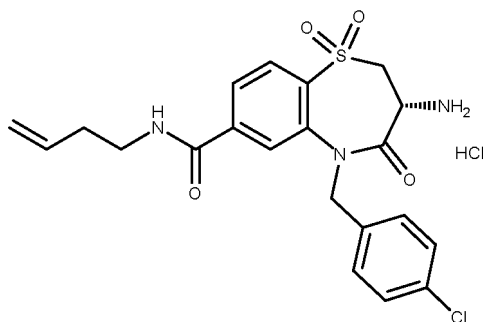


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 86 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,23 min, M/Z (ES+) 464/466 [M+H+] UV al 100 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,86 - 8,17 (m, 4H), 8,09 - 7,98 (m, 2H), 7,86 (d, J = 20,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 4H), 5,28 (dd, J = 15,7, 11,0 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 15,7, 4,5 Hz, 1H), 4,47 (dt, J = 11,0, 7,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 13,2, 11,2 Hz, 1H), 3,81 (dt, J = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 1,75 (dp, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 - 0,80 (m, 6H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(but-3-en-1-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 84)

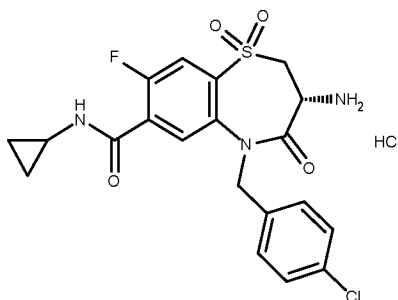


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 96 %.

CLEM: MET-uHPLC-AB-101, tr=2,11 min, M/Z (ES+) 448/450 [M+H+] UV al 94 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,91 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 3H), 8,02 (c, J = 8,2 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 4H), 5,80 (ddt, J = 17,0, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,09 - 4,99 (m, 2H), 4,97 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 2H), 2,28 (c, J = 6,9 Hz, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-ciclopropil-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 85)

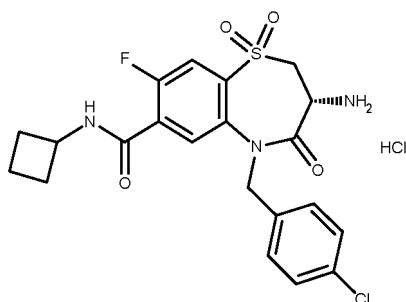


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 99 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,02 min, M/Z (ES+) 452/454 [M+H+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) 8,70 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 3H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 4H), 5,16 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 2,83 (tq, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 0,76 - 0,65 (m, 2H), 0,53 (dd, J = 3,8, 1,9 Hz, 2H).

- 10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 86)**

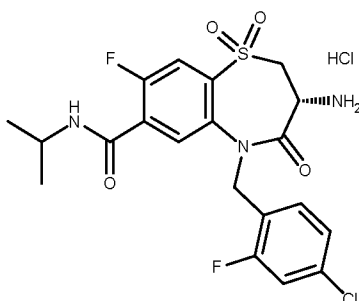


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 95 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,13 min, M/Z (ES+) 466/468 [M+H+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 3H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 5,18 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 4,35 (h, J = 8,0 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 2,22 (dtp, J = 15,2, 7,8, 4,0, 3,5 Hz, 2H), 2,00 (p, J = 9,6 Hz, 2H), 1,68 (ddt, J = 14,7, 10,4, 5,8 Hz, 2H)

- 20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 87)**



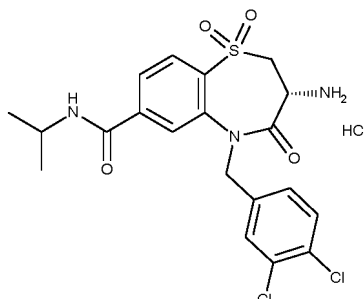
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis con un rendimiento del 66 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,09 min, M/Z (ES+) 472/474 [M+H+] UV al 99 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,64 (s, 3H), 8,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,14 - 4,99 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 3,91 (dd, J =

13,2, 11,1 Hz, 1H), 1,17 (t, J = 6,2 Hz, 6H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 88)

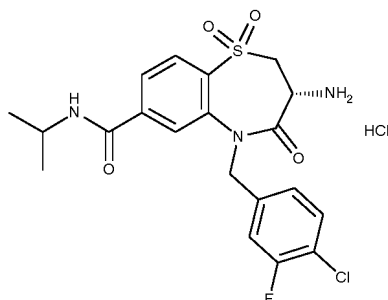


- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 94 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,13 min, M/Z (ES+) 470/472/474 [M+H⁺] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 3H), 8,08 - 8,00 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 13,2, 11,2 Hz, 1H), 1,18 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 6H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 89)

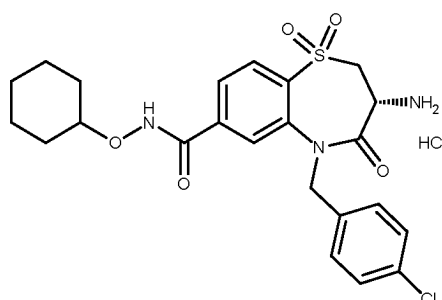


- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 92 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,05 min, M/Z (ES+) 454/456 [M+H⁺] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 3H), 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,90 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 10,4, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 4,17 - 4,02 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 13,2, 11,2 Hz, 1H), 1,17 (dd, J = 6,6, 2,4 Hz, 6H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(ciclohexiloxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 90)



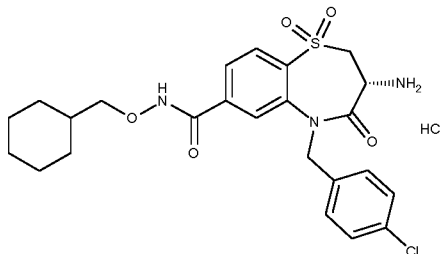
- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 44 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,28 min, M/Z (ES+) 492/494 [M+H⁺] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 - 1,56 (m, 6H), 1,71 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,96

(t, J = 11,84 Hz, 1H), 4,06 - 4,23 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,93 (d, J = 15,42 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 15,64 Hz, 1H), 7,21 - 7,51 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,47 (s, 3H), 11,89 (s, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(ciclohexilmetoxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 91)



5

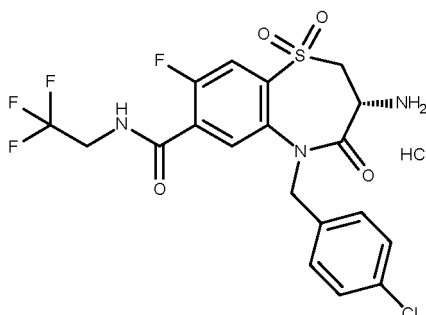
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 82 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,47 min, M/Z (ES+) 506/508 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75 - 1,39 (m, 5H), 1,47 - 1,92 (m, 6H), 3,70 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,83 - 4,04 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 7,51, 13,25 Hz, 1H), 4,33 - 4,53 (m, 1H), 4,96 (d, J = 15,65 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 15,95 Hz, 1H), 7,39 (s, 4H), 7,78 - 8,12 (m, 3H), 8,44 (s, 3H), 12,12 (s, 1H).

10

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 92)



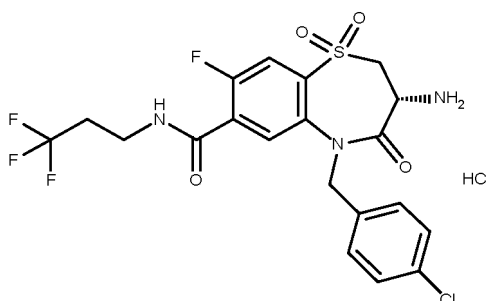
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 86 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,14 min, M/Z (ES+) 494/496 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 3H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,22 (m, 4H), 5,21 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 4,26 - 3,92 (m, 4H).

20

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 93)

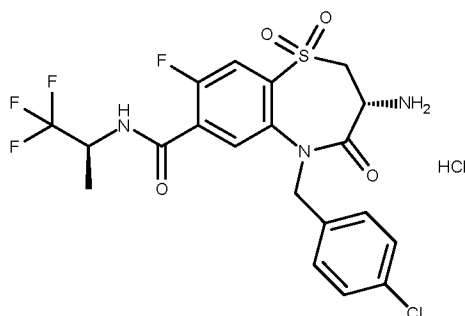


25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 97 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,11 min, M/Z (ES+) 508/510 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,73 (s, 3H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,13 (m, 4H), 5,21 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 94)

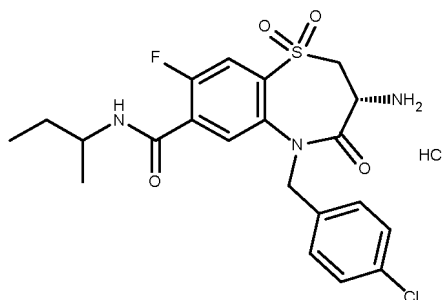


5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 45 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,27 min, M/Z (ES+) 508/510 [M+H+] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 3H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,39 (c, J = 8,6 Hz, 4H), 5,24 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,93 - 4,68 (m, 2H), 4,45 (dd, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 13,2, 11,2 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(butan-2-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 95)**

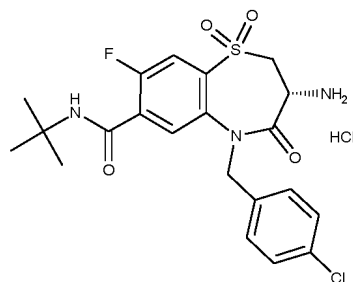


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 %.

CLEM: MET-uHPLC-AB-101, tr=2,27 min, M/Z (ES+) 468/470 [M+H+] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 3H), 8,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 4H), 5,25 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,85 (dt, J = 14,1, 7,6 Hz, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-terc-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 96)**

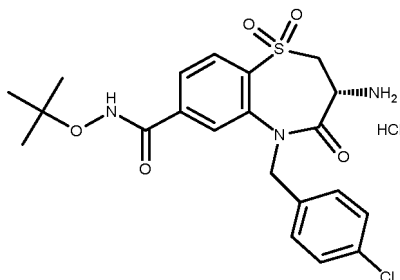


25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 97 %.

CLEM: MET-uHPLC-AB-101, tr=2,38 min, M/Z (ES+) 468/470 [M+H+] UV al 94 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 3H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 4H), 5,22 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 10,8, 7,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(terc-butoxi)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 97)

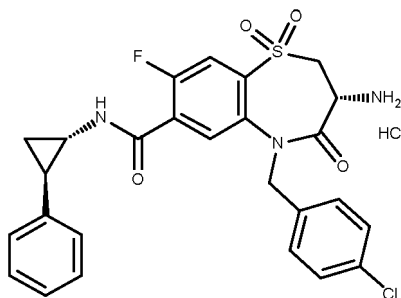


5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 99 %.

CLEM: MET-uHPLC-AB-101, tr=2,07 min, M/Z (ES+) 467/469 [M+H+] UV al 97 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,40 (c, J = 8,6 Hz, 4H), 5,28 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 1,21 (s, 9H).

10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 98)**

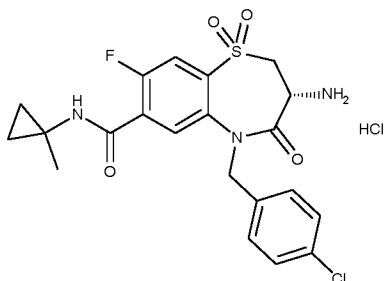


15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 94 %.

CLEM: MET-uHPLC-AB-101, tr=2,66 min, M/Z (ES+) 528/530 [M+H+] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,65 (s, 3H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 3H), 5,18 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 15,6, 4,7 Hz, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 12,0, 7,6 Hz, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,04 (dt, J = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 2,07 (td, J = 6,3, 3,1 Hz, 1H), 1,28 (ddq, J = 28,7, 12,0, 5,3 Hz, 2H).

20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(1-metilciclopropil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 99)**

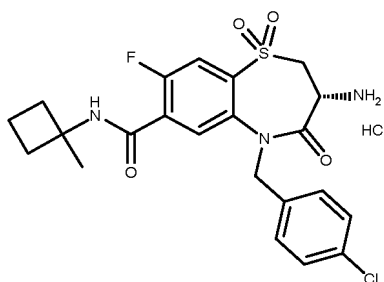


25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 99 %.

CLEM: MET-uHPLC-AB-101, tr=2,13 min, M/Z (ES+) 466/468 [M+H+] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,57 (s, 3H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 5,17 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 0,74 - 0,67 (m, 2H), 0,67 - 0,61 (m, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(1-metilciclobutil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 100)

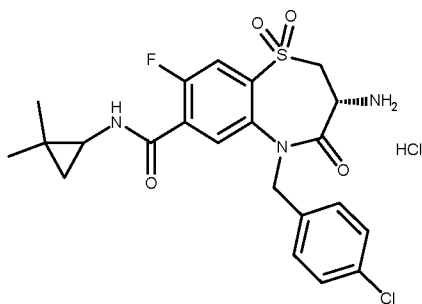


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 97 %.

CLEM: MET-uHPLC-AB-101, tr=2,36 min, M/Z (ES+) 480/482 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,59 - 7,82 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 13,4, 7,4 Hz, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).

10 Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2,2-dimetilciclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 101)

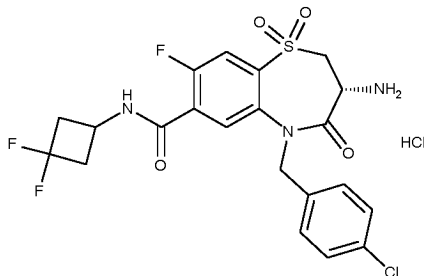


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 100 %.

CLEM: MET-uHPLC-AB-101, tr=2,35 min, M/Z (ES+) 480/482 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 3H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 4H), 5,25 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,8, 7,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 13,1, 11,2 Hz, 1H), 2,55 (dt, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,69 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 0,45 (t, J = 4,8 Hz, 1H).

20 Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3,3-difluorociclobutil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 102)



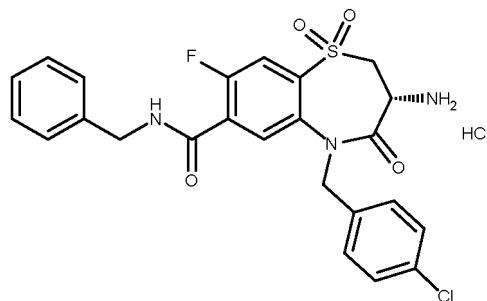
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 59 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,11 min, M/Z (ES+) 502/504 [M+H+] UV al 96 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 5,18 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 2H), 2,77 - 2,65

(m, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-bencil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 103)



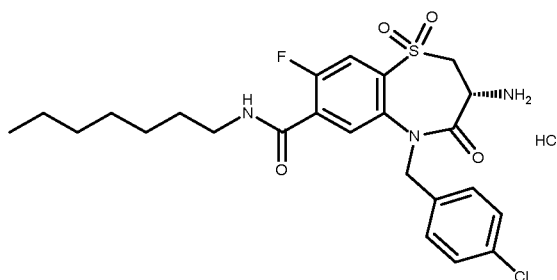
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 97 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,28 min, M/Z (ES+) 502/504 [M+H+] UV al 95 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,20 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 3H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 6H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 5,21 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,48 (cd, J = 15,2, 6,0 Hz, 2H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 1H).

10

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-heptil-1,4,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 104)



15

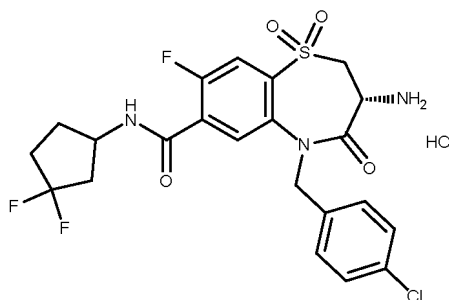
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 67 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,62 min, M/Z (ES+) 510/512 [M+H+] UV al 95 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,62 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 2,6 Hz, 4H), 5,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,24 (dc, J = 18,8, 7,1, 6,6 Hz, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 1,27 (t, J = 11,3 Hz, 8H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

20

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3,3-difluorociclopentil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 105)



25

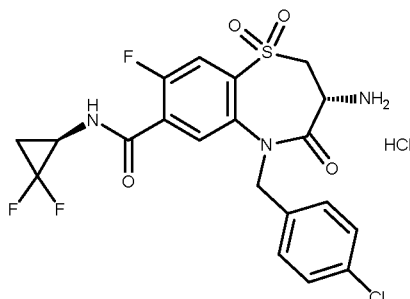
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 81 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,18 min, M/Z (ES+) 516/518 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 3H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68

(d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 5,19 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 13,0, 7,2 Hz, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,03 (m, 4H), 1,84 - 1,71 (m, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 106)



5

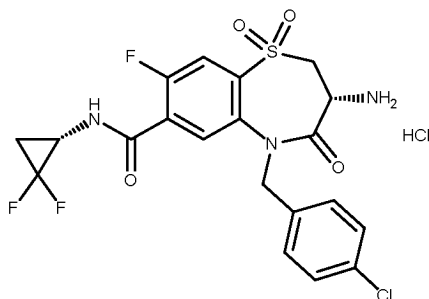
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 a partir del intermedio IX-46 (estereoquímica asignada arbitrariamente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 71 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,05 min, M/Z (ES+) 488/490 [M+H⁺] UV al 100 %

10 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) d 9,15 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 5,20 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,07 - 4,20 (m, 1H), 3,99 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 9,8, 6,2 Hz, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,64 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

Como alternativa el ejemplo 106 se sintetizó a partir del intermedio VII-01 usando clorhidrato de (1R)-2,2-difluorociclopropan-1-amina siguiendo el GP7 y el GP5.

15 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 107)**

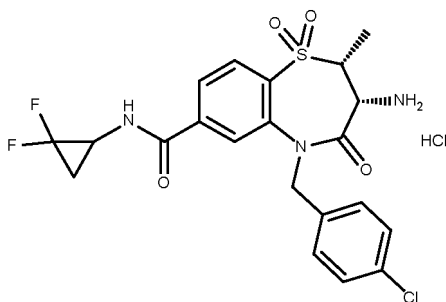


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 a partir del intermedio IX-47 (estereoquímica asignada arbitrariamente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 86 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,05 min, M/Z (ES+) 488/490 [M+H⁺] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) d 9,15 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 5,20 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,07 - 4,20 (m, 1H), 3,99 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 9,8, 6,2 Hz, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,64 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

25 **Síntesis de clorhidrato de (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-2-metil-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 108)**

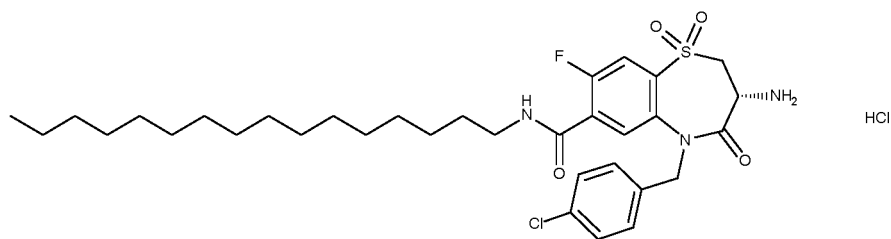


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 91 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,09 min, M/Z (ES+) 484/486 [M+H+] UV al 96 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) 9,32 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 3H), 8,12 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,2, 4,1, 1,4 Hz, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,39 (d, J = 4,6 Hz, 4H), 5,28 - 5,18 (m, 1H), 5,09 - 4,94 (m, 1H), 4,64 (dd, J = 9,9, 6,9 Hz, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 15,2, 4,8 Hz, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 3H).

10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-hexadecil-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 109)**



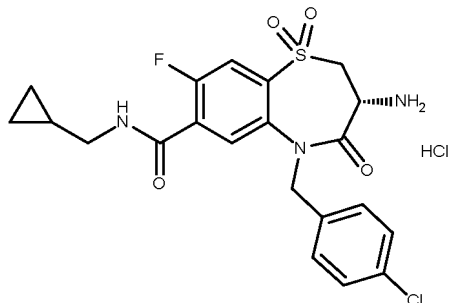
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=5,52 min, M/Z (ES+) 636/638 [M+H+] UV al 94 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) 8,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 3H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 4H), 5,21 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 13,3,

7,5 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,23 (dt, J = 16,4, 7,0 Hz, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,25 (s, 26H), 0,92 - 0,79 (m, 3H).

20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(ciclopropilmetil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 110)**

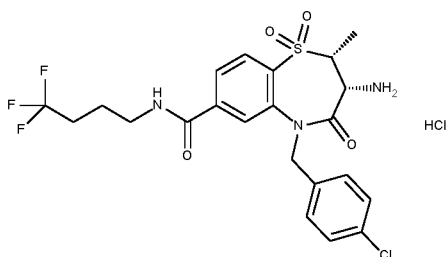


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 46 %.

25 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,23 min, M/Z (ES+) 466/468 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 - 8,43 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 2H), 1,02-0,95 (m, 1H), 0,45 - 0,40 (m, 2H), 0,21 - 0,17 (m, 2H).

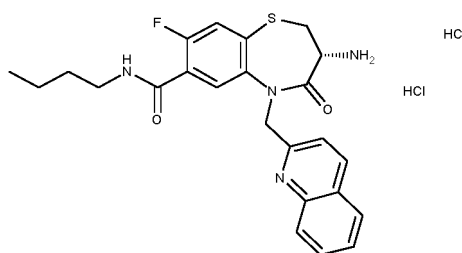
clorhidrato de (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-2-metil-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-

tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 111)

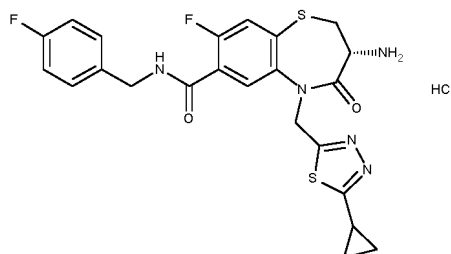
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 79 %.

- 5 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,27 min, M/Z (ES+) 518/520 [M+H+] UV al 100 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 4H), 5,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,11 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,37 2H m, en pico de agua), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 1,75 (dt, J = 14,7, 7,1 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

- 10 De acuerdo con el procedimiento general GP5 descrito y ejemplificado anteriormente, se sintetizaron los siguientes ejemplos adicionales a partir del intermedio VIII:

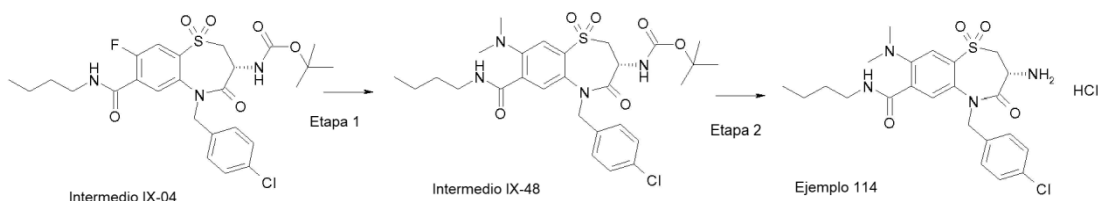
Síntesis de diclorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-8-fluoro-4-oxo-5-(quinolin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 112)

- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis con un rendimiento del 76 %.
 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=3,2 min, M/Z (ES+) 453 [M+H+] UV al 100 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,84 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,28 (dt, J = 7,29, 14,80 Hz, 2H), 1,44 (p, J = 7,03 Hz, 2H), 3,21 (dp, J = 6,46, 13,47 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 11,56 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 6,91, 11,38 Hz, 1H), 4,05 - 4,18 (m, 1H), 5,30 (d, J = 12,79 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 16,21 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,45 Hz, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 2H), 7,78 (t, J = 7,59 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,25, 14,13 Hz, 2H), 8,02 - 8,08 (m, 1H), 8,37 - 8,47 (m, 2H), 8,54 (s, 3H)
- 20

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 113)

- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 86 %.
 CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=2,92 min, M/Z (ES+) 502 [M+H+] UV al 99 %
 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 3H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 5,49 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 11,5, 7,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,5, 6,9 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 1,24 - 1,15 (m, 2H), 1,03 - 0,91 (m, 2H).
- 30

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-

tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 114)**Etapa 1: Síntesis de N-[(3R)-7-(butilcarbamoil)-5-[(4-clorofenil) metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il] carbamato de *terc*-butilo (Intermedio IX-48)**

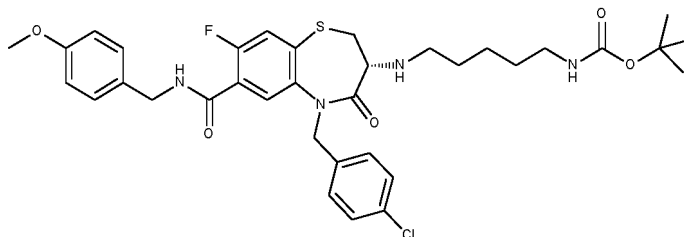
5 Se añadió N-metilmetanamina 2 M en THF (170,76 µl, 0,342 mmol) a una solución en agitación del Intermedio IX-04 (97 %, 40,0 mg, 0,068 mmol) en etanol (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (5 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (Biotage, acetonitrilo: agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 53 %.

10 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos: tr=1,48 min M/Z (ES+) 593,15 [M+H⁺] UV al 98 %
 datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,17 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 2,84 (s, 6H), 1,42 (dt, J = 14,5, 6,9 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,25 - 1,22 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil) metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 114)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 89 %.

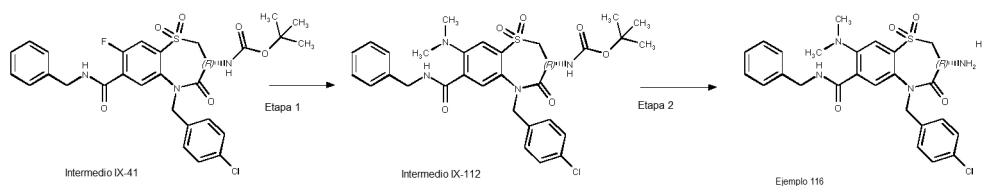
20 CLEM: METCR-uPLC-AB101 tr=2,32 min M/Z (ES+) 493 [M+H⁺] UV al 99 %
 datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 3H), 8,46 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,24 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,12 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,18 (ct, J = 13,1, 6,7 Hz, 2H), 2,87 (s, 6H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Síntesis de N-5-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[(4-metoxifenil)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]amino]pentil]carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 115)

El Ejemplo 43 (200 mg, 0,37 mmol) se disolvió en MeCN anhidro (10 ml) y se añadió K₂CO₃ (129 mg, 2,5 equiv.) seguido de yoduro potásico (62 mg, 1 equiv.). Se añadió N-5-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]pentil]carbamato de *terc*-butilo (159,93 mg, 0,45 mmol) (Referencia: Otsuki, S. y col. Bioorg. Med. Chem. Lett., 23(6), 1608-1611) como una solución en MeCN (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. Se añadieron K₂CO₃ adicional (115 mg, 2,2 equiv.), yoduro potásico (65 mg, 1 equiv.) y N-5-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]pentil]carbamato de *terc*-butilo (160 mg, 0,45 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó calentando durante 3 h. Se añadió N-5-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]pentil]carbamato de *terc*-butilo adicional (160 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (15 ml) y se lavó con agua (2x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyente: heptanos, acetato de etilo al 0-100 %) para proporcionar 155 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 61 %.

40 CLEM: METCR-uPLC-AB101 tr=2,92 min M/Z (ES+) 685/687 [M+H⁺] UV al 99 %
 datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,18 (m, 6H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,25 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,29 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 11,2, 6,6 Hz, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 3H), 2,41 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,34 - 1,25 (m, 4H), 1,24 - 1,14 (m, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-bencil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 116)



Etapa 1: Síntesis de N-[(3R)-7-(bencilcarbamoil)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de *terc*-o (Intermedio IX-112)

Se añadió N-metilmetanamina 2 M en THF (0,15 ml, 0,3 mmol) a una solución en agitación del Intermedio IX-41 (100 %, 36,0 mg, 0,06 mmol) en etanol (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (5 ml), se lavó con agua y salmuera (5 ml), y se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos: tr=1,30 min M/Z (ES+) 627/629 [M+H⁺] UV al 100 %

datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 11H), 5,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 14,0, 6,6 Hz, 3H), 4,03 (dd, J = 13,3, 7,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 1,37 (s, 9H).

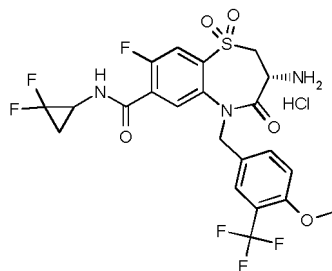
Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-bencil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 116)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 98 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,31 min, M/Z (ES+) 526,95/529,05 [M+H⁺] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 5H), 5,21 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 3H), 4,08 (dd, J = 13,4, 7,4 Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 2,82 (s, 6H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 117)

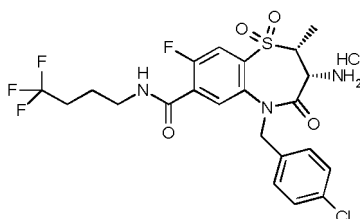


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 99 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,28 min, M/Z (ES+) 551,95 [M+H⁺] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H), 7,96 - 7,76 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,18 - 5,06 (m, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,85 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,51 (s, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-2-metil-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 118)

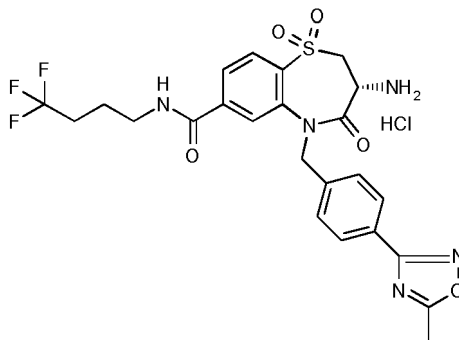


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 95 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,51 min, M/Z (ES+) 536/538 [M+H⁺] UV al 96 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 4H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 5,19 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,36 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,35 - 2,23 (m, 2H), 1,73 (dt, J = 14,7, 7,0 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 119)

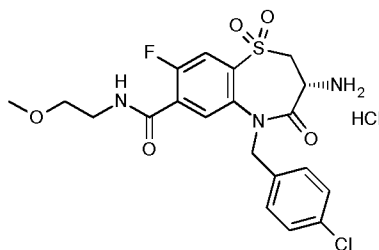


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 91 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,13 min, M/Z (ES+) 552 [M+H⁺] UV al 100 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 3H), 8,06 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,35 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 11,0, 7,6 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,35 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,74 (dt, J = 14,7, 7,1 Hz, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(2-metoxietil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 120)

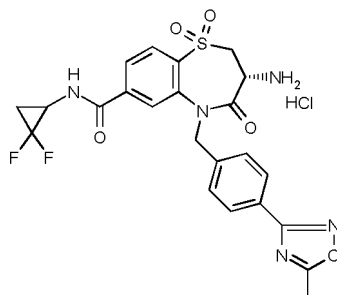


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 87 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=1,9 min, M/Z (ES+) 470/472 [M+H⁺] UV al 100 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 4H), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 13,2, 11,0 Hz, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 4H), 3,26 (s, 3H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(2,2-difluorociclopropil)-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 121)

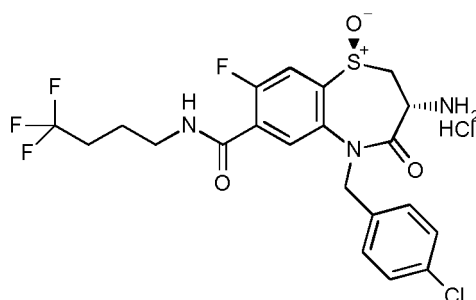


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 79 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,96 min, M/Z (ES+) 518 [M+H+] UV al 98 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,38 (s, 1H), 8,61 (s, 3H), 8,10 - 7,96 (m, 3H), 7,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 5,36 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,06 - 5,00 (m, 1H), 4,51 (c, J = 10,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 1H), 4,00 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,75 (s, 1H).

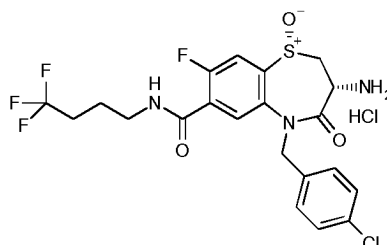
Síntesis de clorhidrato de (1S,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzotiazepin-1-ilo-1-olato (Ejemplo 122)



10 El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio IX-53 (enantiómero que eluyó más tarde, estereoquímica del sulfóxido asignado arbitrariamente) de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 74 %. CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,09 min, M/Z (ES+) 506,05 [M+H+] UV al 99 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,72 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 3H), 7,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 1,76 (dt, J = 14,5, 7,0 Hz, 2H).

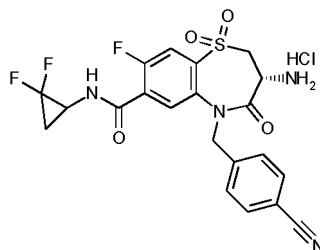
Síntesis de clorhidrato de (1R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzotiazepin-1-ilo-1-olato (Ejemplo 123)



20 El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio IX-54 (enantiómero que eluyó más temprano, estereoquímica del sulfóxido asignado arbitrariamente) de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 43 %. CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,03 min, M/Z (ES+) 506 [M+H+] UV al 96 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,72 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 3H), 7,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 1,76 (dt, J = 14,5, 7,0 Hz, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-cianofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 124)

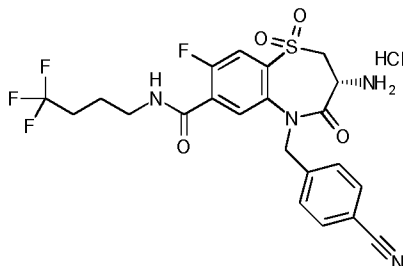


30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 43 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,83 min, M/Z (ES+) 479 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,12 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 3H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 23,2, 5,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 2H), 5,33 - 5,22 (m, 1H), 5,05 - 4,94 (m, 1H), 4,54 (c, J = 9,9, 9,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 13,3, 11,0 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 1H).

5 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 125)**

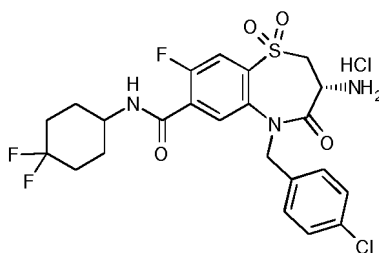


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 96 %.

10 CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,02 min, M/Z (ES+) 513,45 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) a 8,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 3H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 13,3, 7,6 Hz, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 1H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 2,36 - 2,19 (m, 2H), 1,72 (dt, J = 14,6, 7,0 Hz, 2H).

15 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(4,4-difluorociclohexil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 126)**

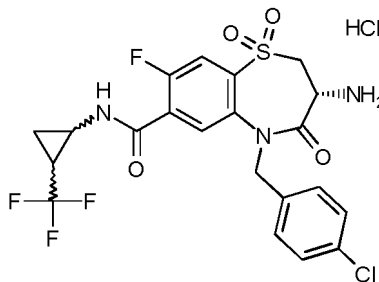


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 83 %.

20 CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,46 min, M/Z (ES+) 530,1/532,1 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 3H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 4H), 5,21 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 2H), 2,10 - 1,82 (m, 6H), 1,67 - 1,53 (m, 2H).

25 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 127)**



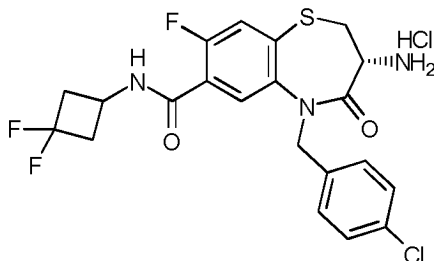
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 70 %.

30 CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,26 min, M/Z (ES+) 520/522 [M+H+] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,03 (s, 1H), 8,49 - 8,07 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 5,20 - 5,13 (m, 1H), 5,05 - 4,90 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,12 (ddd, J = 13,1, 7,5,

2,8 Hz, 1H), 4,03 - 3,90 (m, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,34 - 1,18 (m, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3,3-difluorociclobutil)-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 128)

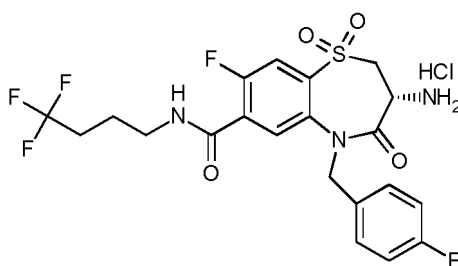


- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa con un rendimiento del 30 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,18 min, M/Z (ES+) 469/471 [M+H+] UV al 98 %

- Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,99 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H), 7,84 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 5,37 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 11,6, 6,9 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,5, 6,9 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,80 - 2,66 (m, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 129)

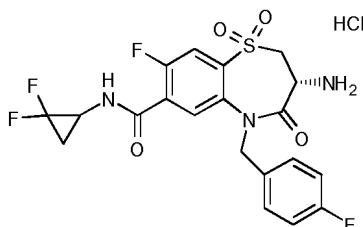


- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 91 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,29 min, M/Z (ES+) 506,1 [M+H+] UV al 97 %

- Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 3H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,40 - 3,23 (m, 2H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 1,72 (dt, J = 14,6, 6,9 Hz, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 130)

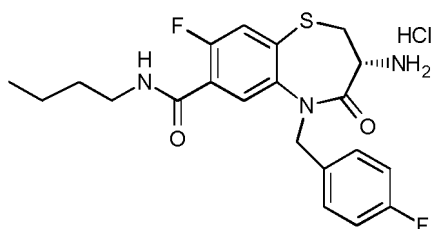


- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 95 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=1,98 y 2,01 min, M/Z (ES+) 472,1 [M+H+] UV al 98 %

- Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 3H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 22,9, 5,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 5,19 (dd, J = 15,4, 10,4 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 15,5, 9,3 Hz, 1H), 4,47 (dt, J = 10,8, 7,7 Hz, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 14,8, 5,0 Hz, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 131)

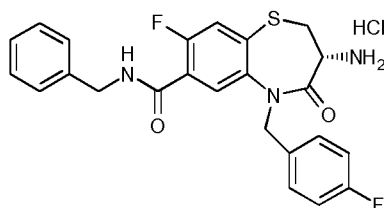


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 74 %.

CLEM: : MET-UHPLC-AB-101, tr=2,24 min, M/Z (ES+) 420,1 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (s, 3H), 8,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,31 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-bencil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 132)

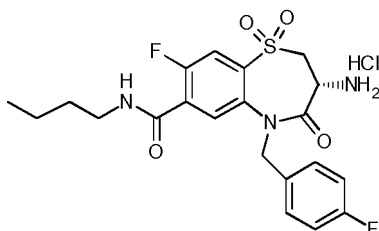


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 100 %.

CLEM: : MET-UHPLC-AB-101, tr=2,31 min, M/Z (ES+) 454,1 [M+H+] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,04 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,83 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 7H), 7,10 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,56 - 4,41 (m, 2H), 4,04 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 3,23 (t, J = 11,6 Hz, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 133)

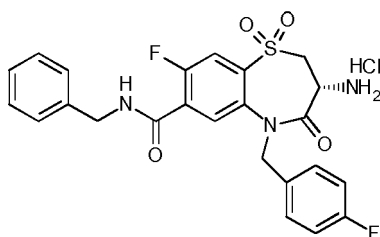


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 100 %.

CLEM: : MET-UHPLC-AB-101, tr=2,17 min, M/Z (ES+) 452,1 [M+H+] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 3H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,20 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,8, 7,7 Hz, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 1,46 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,29 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-bencil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 134)

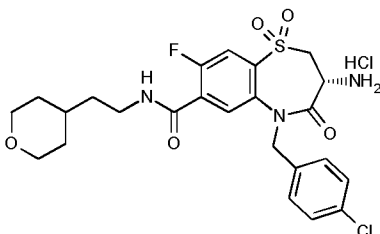


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 100 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,23 min, M/Z (ES+) 486,1 [M+H+] UV al 99 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 3H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 3H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,20 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 3H), 4,14 (dd, J = 13,2, 7,5 Hz, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[2-(oxan-4-il)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 135)

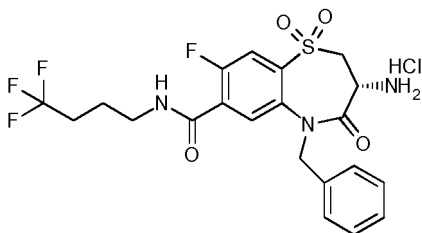


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 92 %.

CLEM: : MET-UHPLC-AB-101, tr=2,14 min, M/Z (ES+) 524/526 [M+H+] UV al 100 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 3H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 4H), 5,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 4H), 1,58 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,44 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 1,21 - 1,10 (m, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-bencil-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 136)

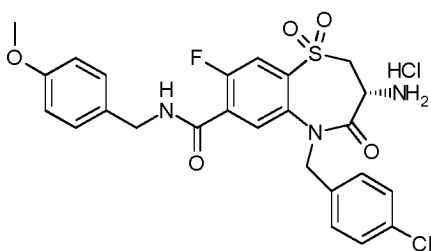


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 39 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,18 min, M/Z (ES+) 488,12 [M+H+] UV al 98 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,25 (m, 5H), 5,27 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,53 - 4,38 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 3,28 (d, parte osc., J = 7,3 Hz, 2H), 2,33 - 2,16 (m, 2H), 1,71 (dt, J = 14,6, 6,9 Hz, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 137)

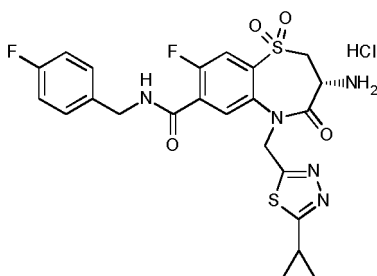


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %.

CLEM: : MET-UHPLC-AB-101, tr=2,4 min, M/Z (ES+) 532,15/534,10 [M+H+] UV al 99 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 3H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 - 6,80 (m, 2H), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,9, 7,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 2H), 4,14 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H).

- 10 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 138)**

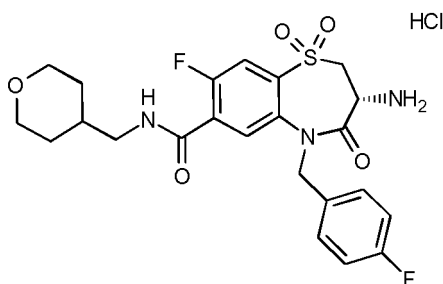


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 51 %.

CLEM: : MET-UHPLC-AB-101, tr=2,01 min, M/Z (ES+) 534,1 [M+H+] UV al 96 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 5,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 13,3, 7,6 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 13,3, 11,0 Hz, 1H), 2,46 (tt, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 1,31 - 1,26 (m, 2H), 1,10 - 1,04 (m, 2H). amida NH y NH2.HCl no visibles por RMN

- 20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-N-[(oxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 139)**

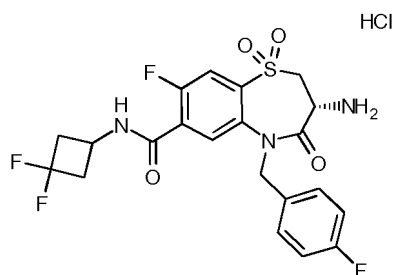


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 83 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=1,84 min, M/Z (ES+) 494,1 [M+H+] UV al 99 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,22 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,7, 7,7 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,0, 2,9 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 1H), 1,52 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,17 (cd, J = 12,1, 4,5 Hz, 2H).

- 30 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-(3,3-difluorociclobutil)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 140)**

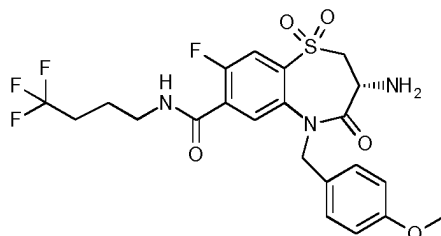


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 71 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,11 min, M/Z (ES+) 486,0 [M+H+] UV al 98 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,68 (s, 3H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 5,17 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 4,24 (dt, J = 14,8, 6,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 13,2, 11,0 Hz, 1H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 2H).

- 10 **Síntesis de (3R)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 141)**

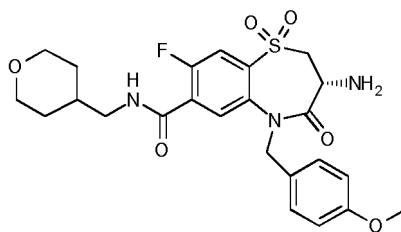


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 79 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,18 min, M/Z (ES+) 518,25 [M+H+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 - 6,82 (m, 2H), *5,17 - 5,07 (m, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 12,1, 5,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,71 - 3,57 (m, 2H), 2,33 - 2,19 (m, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,71 (dt, J = 14,6, 6,9 Hz, 2H). [2H oculto en pico de agua]

- 20 **Síntesis de (3R)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-N-[(oxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 142)**

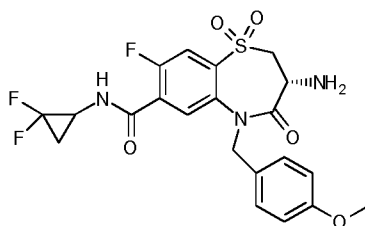


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,85 min, M/Z (ES+) 506,3 [M+H+] UV al 99 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 5,22 - 5,11 (m, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 12,2, 5,8 Hz, 1H), 3,86 - 3,81 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,25 (td, J = 11,7, 1,8 Hz, 2H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,52 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,18 (td, J = 12,9, 12,4, 4,3 Hz, 2H).

- 30 **Síntesis de (3R)-3-amino-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 143)**

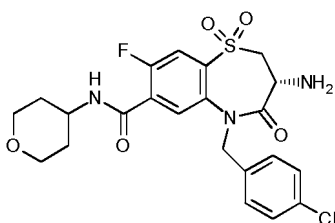


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 57 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,03 min, M/Z (ES+) 484,2 [M+H+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) d 9,06 - 8,95 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 5,5, 4,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 2H), 5,18 - 5,07 (m, 1H), 4,76 - 4,65 (m, 1H), 3,98 - 3,80 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,72 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,40 (m, 1H), 2,10 - 1,88 (m, 3H), 1,69 - 1,50 (m, 1H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-il)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 144)

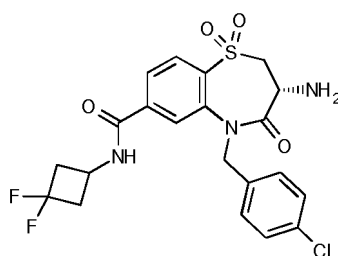


- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco con un rendimiento del 52 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,94 min, M/Z (ES+) 496,1/ 498,2 [M+H+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) d 8,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 4H), 5,19 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,11 - 3,82 (m, 4H), 3,80 - 3,59 (m, 2H), 3,41 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,59 - 1,40 (m, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3,3-difluorociclobutil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 145)

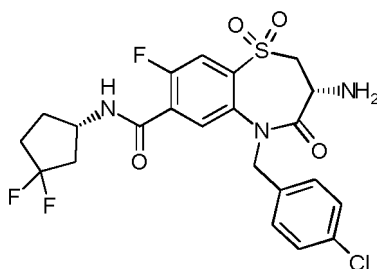


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 65 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,21 min, M/Z (ES+) 484,1/486,1 [M+H+] UV al 98 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (s, 4H), 5,22 - 4,81 (m, 2H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,97 (td, J = 13,3, 6,7 Hz, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,00 (s, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 146)

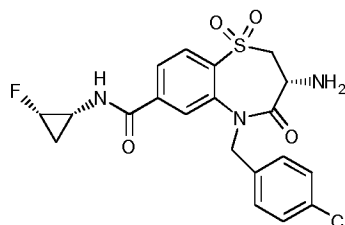


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 72 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,22 min, M/Z (ES+) 516,20/518,2 [M+H+] UV al 100 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,79 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 4H), 5,15 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 12,2, 5,9 Hz, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,19 - 1,90 (m, 6H), 1,75 (dt, J = 12,1, 7,7 Hz, 1H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 147)

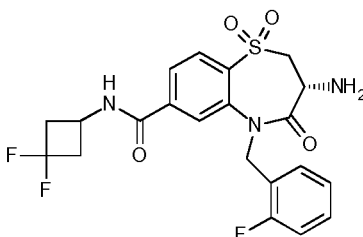


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 67 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,93 min, M/Z (ES+) 452,05/454,05 [M+H+]; 474/476 [M+Na+] UV al 96 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) d 8,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,06 - 7,87 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,37 (s, 4H), 5,19 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,98 - 4,79 (m, 1H), 4,76 - 4,56 (m, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 1H), 3,79 - 3,53 (m, 2H), 2,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,26 - 1,03 (m, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[(2-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 148)

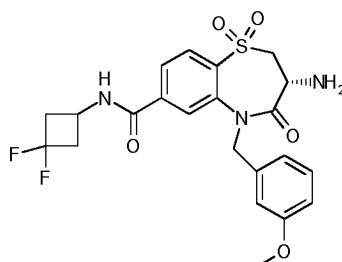


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 79 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,93 min, M/Z (ES+) 468,4 [M+H+], 490,05 [M+Na+] UV al 99 %; Datos

25 de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) d 9,12 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,08 - 7,93 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,01 (m, 2H), 5,17 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 1H), 3,75 - 3,54 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,97 (s, 2H)

Síntesis de (3R)-3-amino-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[(3-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 149)

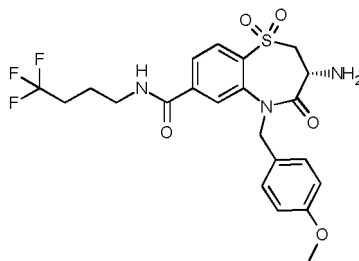


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 62 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos 215 y 254nm, tr=2,98 min, M/Z (ES+) 480,5 [M+H⁺]; 502,1 [M+Na⁺] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,08 - 7,91 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,88 - 6,74 (m, 1H), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,58 (s, 1H), 3,12 - 2,89 (m, 2H), 2,85 - 2,66 (m, 2H), 2,07 (s, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 150)

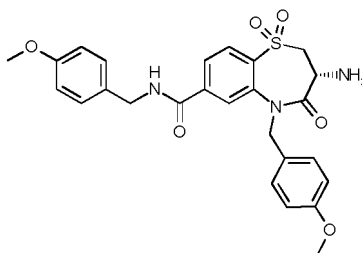


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 89 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,1 min, M/Z (ES+) 500,2 [M+H⁺] UV al 100 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,11 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12,4, 6,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 - 3,58 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,74 (dt, J = 14,8, 7,0 Hz, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-N-bis[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 151)

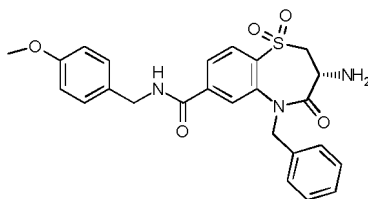


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 82 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,11 min, M/Z (ES+) 510,2 [M+H⁺] UV al 99 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,11 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 12,6, 6,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 - 3,64 (m, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 2,00 (s, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-bencil-N-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 152)

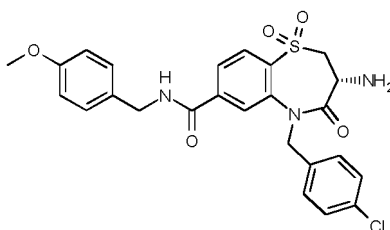


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 82 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,04 min, M/Z (ES+) 480,5 [M+H+] UV al 99 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,11 (m, 8H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 6,01 - 5,90 (m, 1H), 5,57 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (dd, J = 12,9, 6,7 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 9,9, 7,3 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 12,9, 11,0 Hz, 1H). (NH2 no visible)

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 153)

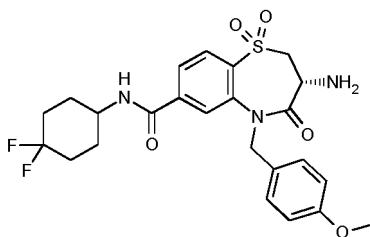


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 67 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,27 min, M/Z (ES+) 514,10 /516,10 [M+H+] UV al 97 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 5,16 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 3,83 - 3,61 (m, 4H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 1,98 (s, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-N-(4,4-difluorociclohexil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 154)

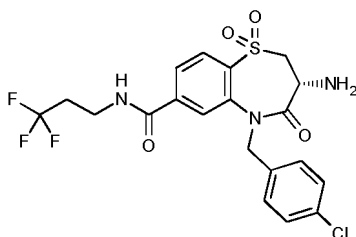


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 90 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,08 min, M/Z (ES+) 508,50 [M+H+] UV al 99 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 2,12 - 1,83 (m, 8H), 1,68 - 1,57 (m, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 155)

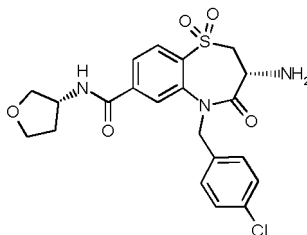


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 82 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,21 min, M/Z (ES+) 490,10/492,10 [M+H+] UV al 100 %

5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 5,17 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 3,59 (m, 1H), 3,50 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,15 - 1,88 (m, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-[(3R)-oxolan-3-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 156)

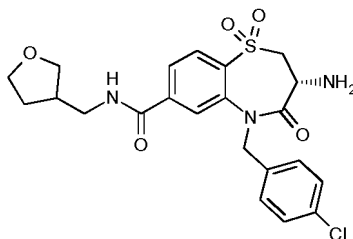


10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 37 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=1,86 min, M/Z (ES+) 464,1/466,1 [M+H+] UV al 97 %

15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 5,18 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 3H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 1H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-[(oxolan-3-il)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 157)

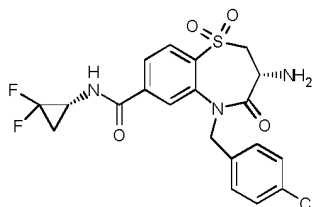


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco con un rendimiento del 40 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=1,9 min, M/Z (ES+) 478,1/480,1 [M+H+] UV al 94 %

25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,12 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,1, 4,1, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 3,6, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 4H), 6,25 (s, 1H), 5,44 - 4,66 (m, 2H), 3,93 (dtd, J = 13,7, 8,5, 5,2 Hz, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 4H), 3,65 (dt, J = 9,3, 5,0 Hz, 1H), 3,50 (m, 3H), 2,60 (dt, J = 11,6, 6,5 Hz, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 1H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 158)

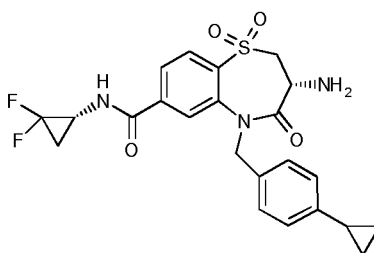


30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 78 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,03 min, M/Z (ES+) 470,1/472,10 [M+H+] UV al 98 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 5,17 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 2,17 - 1,91 (m, 3H), 1,70 - 1,60 (m, 1H).

35 **Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-ciclopropilfenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 159)**

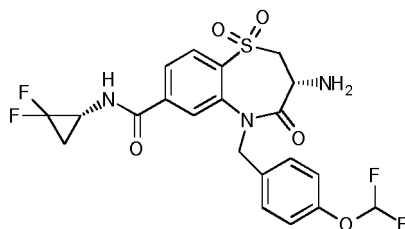


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 69 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,22 min, M/Z (ES+) 476,1 [M+H+] UV al 97 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,0, 6,5 Hz, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 2,22 - 1,91 (m, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,65 - 0,60 (m, 2H).

- 10 **Síntesis de (3R)-3-amino-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-5-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 160)**

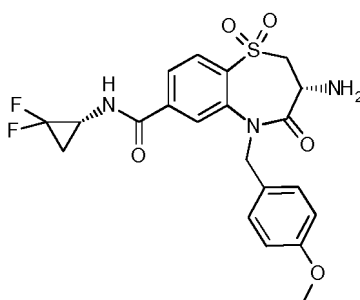


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 70 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,01 min, M/Z (ES+) 502,5 [M+H+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 11,2, 6,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 2,11 - 1,89 (m, 3H), 1,71 - 1,59 (m, 1H).

- 20 **Síntesis de (3R)-3-amino-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-5-[[4-metoxifenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 161)**

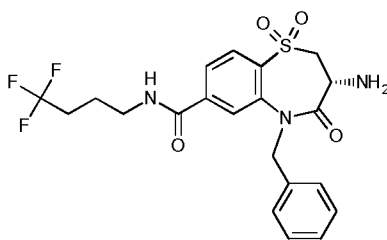


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 59 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=1,84 min, M/Z (ES+) 466,1 [M+H+] UV al 95 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,13 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 2,20 - 1,94 (m, 3H), 1,70 - 1,61 (m, 1H).

- 30 **Síntesis de (3R)-3-amino-5-bencil-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 162)**

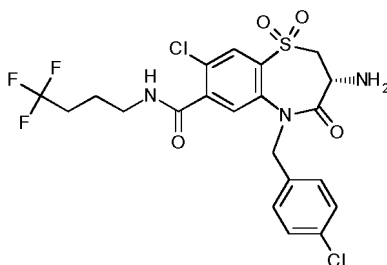


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma/sólido de color beis con un rendimiento del 46 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3 min, M/Z (ES+) 470,50 [M+H+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 11,1,6,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,72 (dt, J = 14,7, 7,1 Hz, 2H).

- 10 **Síntesis de (3R)-3-amino-8-cloro-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 163)**

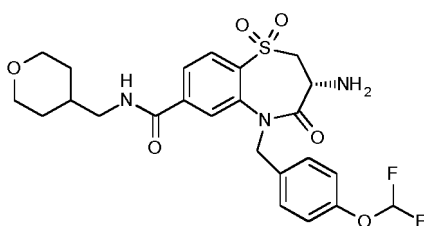


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 53 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=1,05 min, M/Z (ES+) 538,05/540,05 [M+H+] UV al 96 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 4H), 5,12 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 2,35 - 2,06 (m, 4H), 1,71 (dt, J = 14,6, 6,9 Hz, 2H).

- Síntesis de (3R)-3-amino-5-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-N-[(oxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 164)**

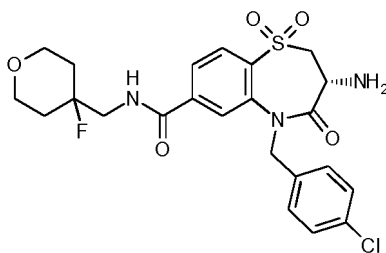


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 86 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,87 min, M/Z (ES+) 524,2 [M+H+] UV al 100 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 3H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,66 - 3,59 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,15 (t ap., J = 6,3 Hz, 2H), 2,15 - 1,88 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m a, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 2H), 1,18 (qd ap., J = 12,3, 4,4 Hz, 2H).

- Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(4-fluorooxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 165)**

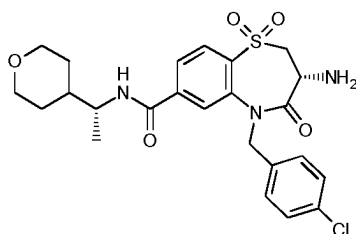


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 99 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,86 min, M/Z (ES+) 510,50/512 [M+H+] UV al 99 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,92 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 4H), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 3H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 21,1,6,4 Hz, 4H), 2,23 - 1,87 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,64 (m, 3H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-1-(oxan-4-il)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 166)

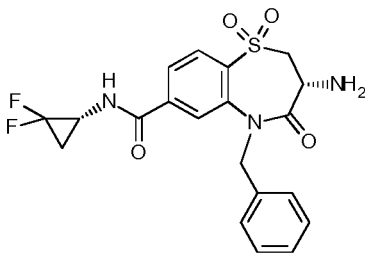


- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 93 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,9 min, M/Z (ES+) 507,05/509,20 [M+H+] UV al 99 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 4H), 5,23 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 4H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 3H), 1,26 - 1,14 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-bencil-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 167)

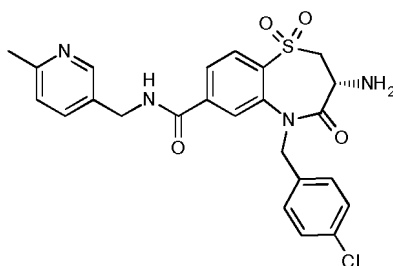


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 88 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,75 min, M/Z (ES+) 436,45 [M+H+] UV al 95,6 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 5H), 5,24 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 12,8, 11,2 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,19 - 1,92 (m, 3H), 1,64 (m, 1H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 168)

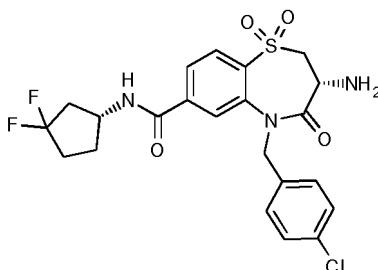


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 96 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,38 min, M/Z (ES+) 499,10/501,20 [M+H⁺] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (dd, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,99 (s a, 2H).

- 10 **Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 169)**

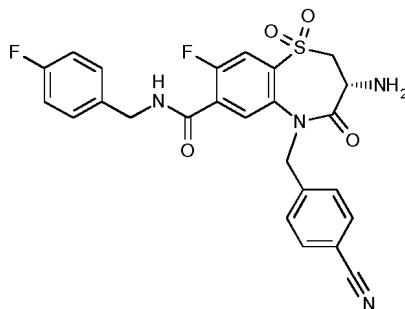


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 80 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,11 min, M/Z (ES+) 498,50/ 500,10 [M+H⁺] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 5,18 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,39 (h, J = 7,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 2,58 - 2,43 (m, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,04 (m, 3H), 1,99 (s, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 1H).

- 20 **Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 170)**

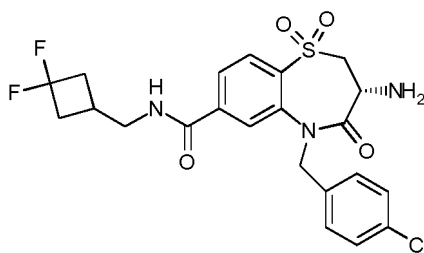


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 42 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,16 min, M/Z (ES+) 511,1 [M+H⁺] UV al 99 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 5,23 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 2H), 3,91 (dd, J = 13,0, 6,7 Hz, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 12,9, 11,1 Hz, 1H), 2,00 (s, 2H).

- 30 **Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 171)**

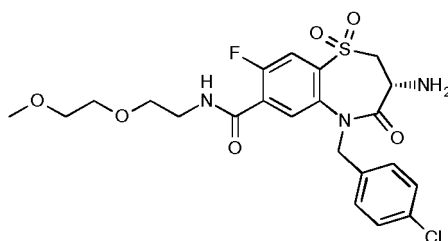


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 62 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,31 min, M/Z (ES+) 498,1/500,1 [M+H+] UV al 100 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (250 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (s, 4H), 6,13 - 6,00 (m, 1H), 5,37 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,93 - 3,64 (m, 2H), 3,64 - 3,42 (m, 3H), 2,87 - 2,60 (m, 2H), 2,55 - 2,17 (m, 3H) [NH2 no visible]

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 172)

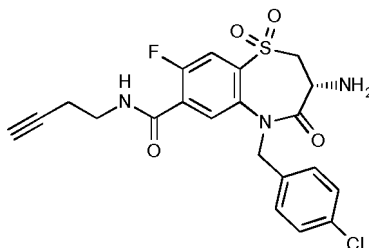


- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 66 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,87 min, M/Z (ES+) 515/517,25 [M+H+]; 536,10/538,05 [M+Na+] UV al 99 %; Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 4H), 5,15 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 4H), 3,45 - 3,38 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,02 (s, 2H).

- 15

Síntesis de (3R)-3-amino-N-(but-3-in-1-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 173)

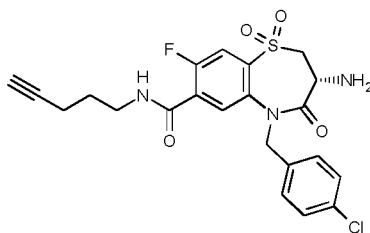


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 79 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=2,97 min, M/Z (ES+) 464,05/466,05 [M+H+] UV al 96 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 4H), 5,15 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,37 (dt, J = 13,7, 7,1 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,41 (td, J = 7,0, 2,6 Hz, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 2H).

Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(pent-4-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 174)

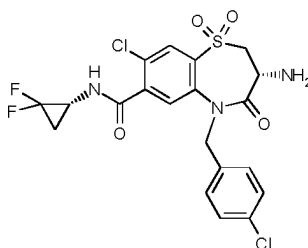


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 81 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,04 min, M/Z (ES+) 477/479 [M+H⁺] UV al 95 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 4H), 5,15 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,80 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,21 (td, J = 7,1, 2,6 Hz, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H)

- 10 **Síntesis de (3R)-3-amino-8-cloro-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 175)**

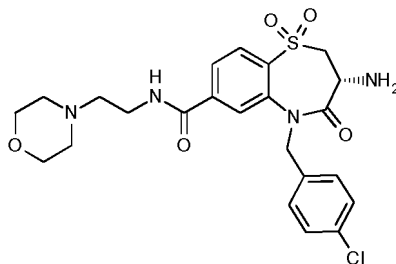


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 64 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,03 min, M/Z (ES+) 504,95/507,05 [M+H⁺] UV al 97 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 5,12 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,79 - 3,58 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 2,20 - 1,93 (m, 3H), 1,54 (ddt, J = 14,6, 9,0, 5,6 Hz, 1H).

- Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 176)**

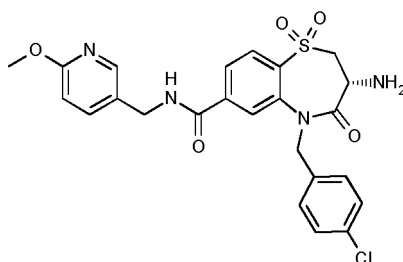


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 93 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=1,28 min, M/Z (ES+) 507,1/509,1 [M+H⁺] UV al 95 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 5,17 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,58 - 3,50 (m, 4H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 2,45 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 - 2,38 (m, 4H), 2,00 (s a, 2H).

- Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 177)**

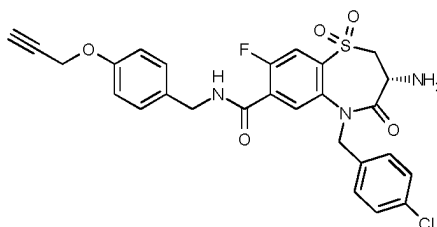


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 76 %.

CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,16 min, M/Z (ES+) 515,1/517,1 [M+H+] UV al 98 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,28 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 1,96 (s, 2H).

- 10 **Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[[4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 178)**

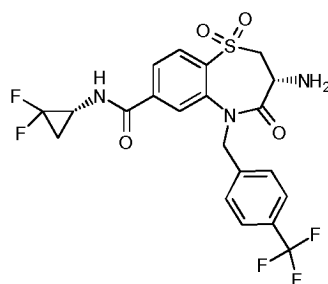


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 65 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,27 min, M/Z (ES+) 556,50/558,10 [M+H+] UV al 100 %

- 15 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,06 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 4H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,84 - 4,74 (m, 3H), 4,49 - 4,31 (m, 2H), 3,91 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,00 (s, 2H).

- 20 **Síntesis de (3R)-3-amino-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 179)**

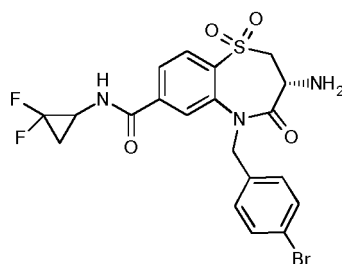


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 87 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,07 min, M/Z (ES+) 504,5 [M+H+] UV al 99 %

- 25 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,11 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 11,0, 6,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 12,9, 11,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,69 - 1,58 (m, 1H).

- 30 **Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-bromofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 180)**

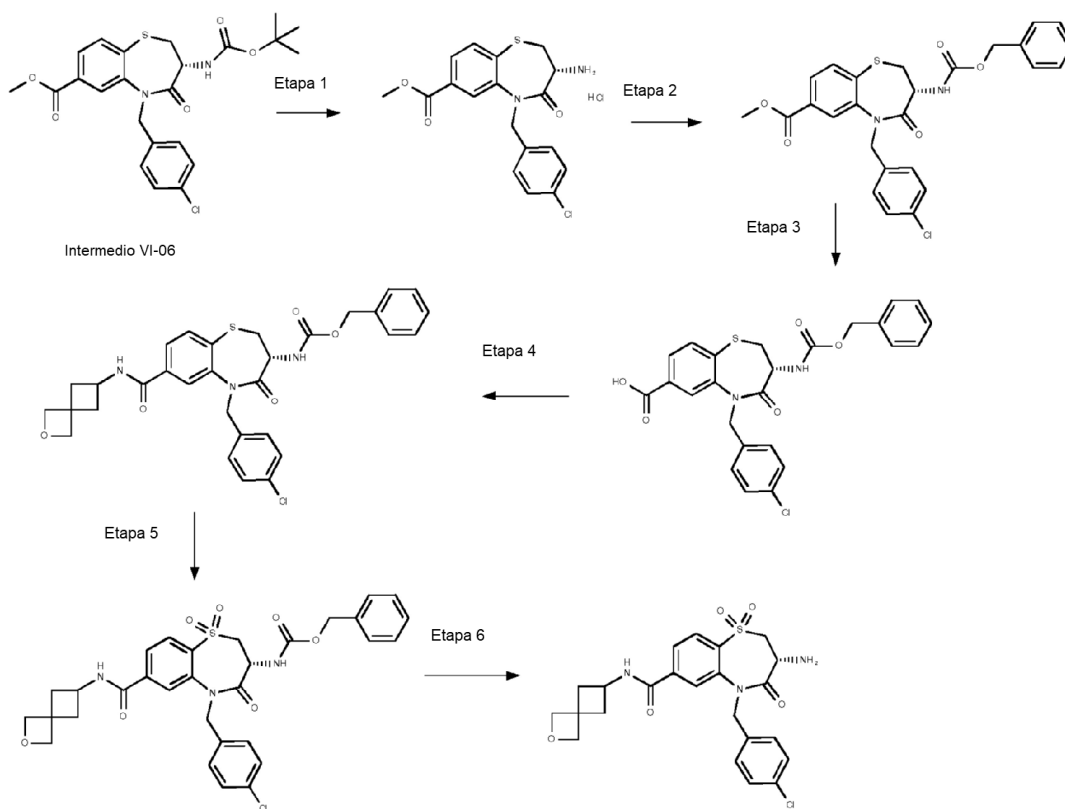


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 88 %.

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos, tr=3,01 min, M/Z (ES+) 515,75/517,10 [M+H⁺] UV al 99 %

- 5 Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,21 - 5,07 (m, 1H), 4,92 - 4,77 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 12,6, 5,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 2,25 (s a, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,74 - 1,57 (m, 1H).

- 10 **Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-{2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 181)**



Etapa 1: Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo

- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio IV-06 de acuerdo con el procedimiento general GP5 para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 minutos, tr=0,94 min, M/Z (ES+) 377/379 [M+H⁺] UV al 98 %

- 20 RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 3H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 4H), 5,31 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,8, 6,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,28 (t, J = 11,7 Hz, 1H).

Etapa 2: Síntesis de (3R)-3-[[benciloxi]carbonil]amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo

A una solución de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo (230 mg, 0,56 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió DIPEA (290 µl, 1,67 mmol), después cloroformiato de bencilo (945 µl, 0,67 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (20 ml) y DCM (20 ml). La mezcla se repartió a través de un separador de fase (TELOS). La capa orgánica se concentró para dar un aceite de color amarillo pálido. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluyente: heptanos, EtOAc al 0-50 %) para obtener el compuesto del título deseado en forma de un sólido de color blanco (0,28 g, rendimiento cuantitativo) con una pureza del 99 %. CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,31 min, M/Z (ES+) 533/535 [M+Na+] UV al 99 %

RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,92 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 5H), 7,19 (s, 4H), 5,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,72 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,2 Hz, 1H).

Etapa 3: Síntesis de ácido (3R)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó a partir de (3R)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general GP2 para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 94 % (pureza del 94 %).

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,19 min, M/Z (ES+) 519/521 [M+Na+] UV al 99 %

RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 5H), 7,20 (s, 4H), 5,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,74 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 2,98 (t, J = 11,3 Hz, 1H).

Etapa 4: Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}carbamoil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de bencilo

El compuesto del título se sintetizó a partir del ácido (3R)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general GP3 para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 83 % (pureza del 94 %).

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,18 min, M/Z (ES+) 592/594 [M+H+] y 614/616 [M+Na+] UV al 100 %; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,37 - 7,21 (m, 9H), 5,33 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,88 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,24 - 4,14 (m, 2H), 3,50 (dd, J = 11,1, 6,9 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H).

Etapa 5: Síntesis de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}carbamoil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de bencilo

El compuesto del título se sintetizó a partir del N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}carbamoil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de bencilo de acuerdo con el procedimiento general GP4 para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 84 % (pureza del 92 %).

CLEM: METCR1410 Genérico 1,7 min, tr=1,12 min, M/Z (ES+) 624/626 [M+H+] y 646/648 [M+Na+] UV al 100 %; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,90 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 9H), 5,19 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,86 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 11,8, 7,5 Hz, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 2H).

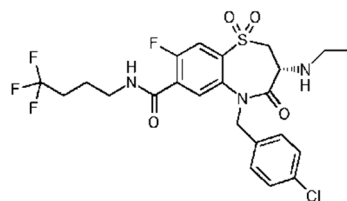
Etapa 6: Síntesis de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 181)

Una suspensión de N-[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-7-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}carbamoil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepin-3-il]carbamato de bencilo (55 mg, 0,08 mmol) y Pd/C (10 %, 8,63 mg, 0,01 mmol) en una mezcla de EtOH (2 ml) y DCM (2 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 0-10 % (NH₃ 7 N en MeOH) en DCM) para producir una mezcla del compuesto del título (86 %) y subproducto deshalogenado (14 %)

CLEM: METCR1416 Genérico 7 minutos: tr=2,81 min, M/Z (ES+) 490/492 [M+H+] UV = 86 %

Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 5,17 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,18 (h ap., J = 8,1 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 2,58 (td, J = 7,5, 4,0 Hz, 2H), 2,22 (ddd, J = 12,9, 8,2, 4,9 Hz, 2H), 1,98 (s a, 2H).

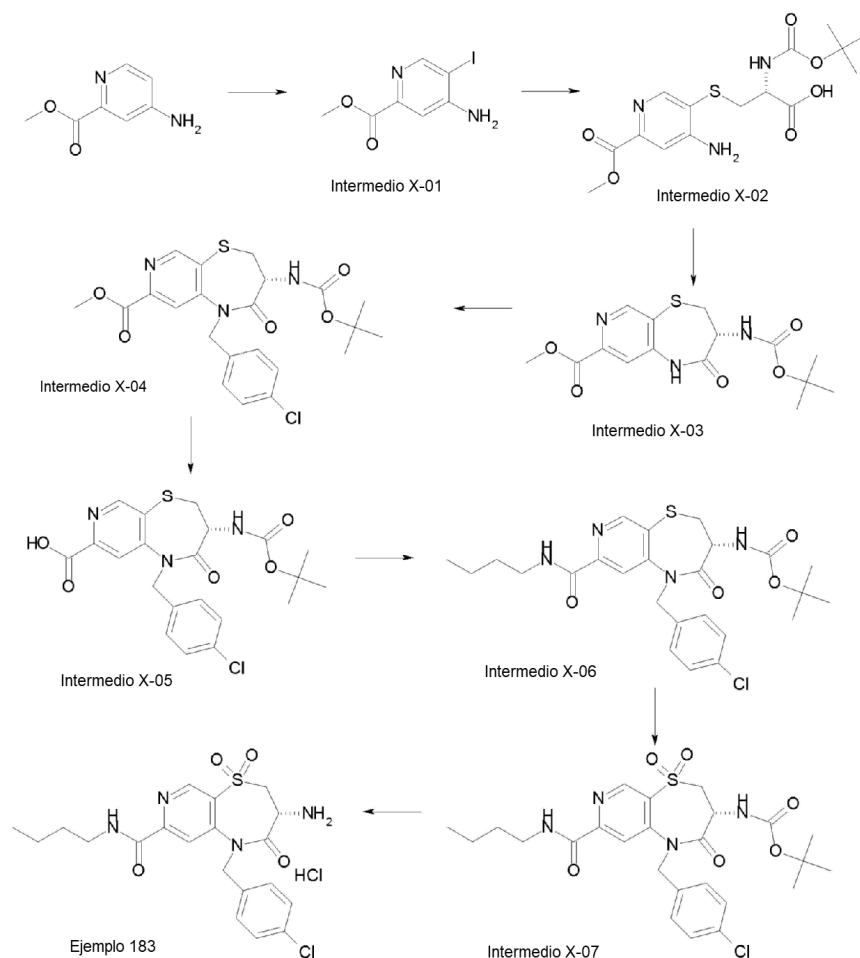
Síntesis de (3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-3-(etilamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (Ejemplo 182)



- A una solución de (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahydro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol) en 1,2 DCE (2 ml) se le añadió acetaldehído (8,2 μl, 0,15 mmol). Se añadió acetato sódico (19 mg, 0,23 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (61 mg, 0,287 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (5 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, para dar el residuo en bruto, 125 mg que contenían el compuesto del título (70 %), eluyendo estrechamente la amina de partida (~10 %) y el subproducto dietílico (10 %). El producto en bruto se trató con Boc₂O (47 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (28 μl, 0,22 mmol) en THF (2 ml) durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida, se volvió a disolver en DCM (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento ácido) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido fórmico, seguido de SCX (2 g, se lavó con MeOH, eluyendo con una solución 7 M de NH₃ en MeOH) para dar 27 mg (23 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLEM: MET-UHPLC-AB-101, tr=2,56 min, M/Z (ES+) 550,1/552,1 [M+H⁺] UV al 100 %
- Datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 5,19 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 3,74 - 3,57 (m, 2H), 3,35 - 3,31 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,34 - 2,15 (m, 4H), 1,72 (dt, J = 14,7, 7,0 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Procedimientos para los derivados de 1H,2H,3H,4H-5λ⁶-pirido[3,4-b][1,4]tiazepina

- 20 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-1-[(4-clorofenil)metil]-2,5,5-trioxo-1H,2H,3H,4H-5λ⁶-pirido[3,4-b][1,4]tiazepina-8-carboxamida (Ejemplo 183)**



Síntesis de 4-amino-5-yodopiridin-2-carboxilato de metilo (intermedio X-01)

Se añadió N-yodosuccinimida (4,44 g, 19,72 mmol) a una solución de 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (3 g, 19,72 mmol) en 1,2-DCE (115 ml) enfriado en un baño de hielo. La mezcla resultante se dejó calentar a TA y después se agitó a 80 °C durante 16 h. Se añadió N-yodosuccinimida adicional (1 g, 0,23 equiv.) a la mezcla de reacción y se continuó calentando durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo con un rendimiento del 95 %.

CLEM: METCR0990: tr=1,12 min M/Z (ES+) 279 [M+H+] UV al 97 %

datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

10 Síntesis del ácido (2R)-3-[(4-amino-6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)sulfanil]-2-[(terc-butoxi)carbonil]amino}propanoico (intermedio X-02)

Una mezcla del intermedio X-01 (97 %, 1500 mg, 5,23 mmol), Boc-L-cisteína (1,16 g, 5,23 mmol) y DIPEA (1,87 ml, 10,47 mmol) en tolueno anhidro (30 ml) se desgaseó y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadieron (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (120 mg, 0,131 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (151 mg, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se desgaseó, se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar 2,88 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con una pureza del 66 % por RMN (DIPEA como impureza principal), rendimiento del 98 %.

15 CLEM: MS19 METCR1410 tr=0,75 min M/Z (ES+) 372[M+H+] UV al 96 %

20 datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,35 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de (3R)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2-oxo-1H,2H,3H,4H-pirido[3,4-b][1,4]tiazepina-8-carboxilato de metilo (intermedio X-03)

25 A una suspensión del intermedio X-02 (66 %, 2,38 g, 4,23 mmol) en THF (25 ml) se le añadieron DIPEA (1,47 ml, 1,78 mmol) y T3P® (solución al 50 % en EtOAc, 5 ml, 8,46 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyente: heptanos, EtOAc al 20-100 %) para proporcionar 0,69 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con una pureza del 90 % por RMN, rendimiento del 41 %.

30 CLEM: METCR1410 tr=0,94 min M/Z (ES+) 354 [M+H+] UV al 99 %

datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 11,3, 6,4 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H).

35 Síntesis de (3R)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino}-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-1H,2H,3H,4H-pirido[3,4-b][1,4]tiazepina-8-carboxilato de metilo (intermedio X-04)

Una mezcla del intermedio X-03 (135 mg, 0,38 mmol), 1-(bromometil)-4-clorobenceno (117,74 mg, 0,57 mmol), K₂CO₃ (158,39 mg, 1,15 mmol) y KI (31,71 mg, 0,19 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (5 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con agua (10 ml) para proporcionar 182 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color crema con una pureza del 90 %.

40 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr=1,21 min M/Z (ES+) 478/480 [M+H+] UV al 90 %

datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 4H), 5,19 (c, J = 16,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (dd, J = 11,1, 6,7 Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

45 Síntesis del ácido (3R)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino}-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-1H,2H,3H,4H-pirido[3,4-b][1,4]tiazepina-8-carboxílico (intermedio X-05)

Una mezcla del intermedio X-04 (95 %, 371 mg, 0,74 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (1:1:1) (61,89 mg, 1,47 mmol) en THF/MeOH/agua (10/3/1, 20 ml) se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución ac. 1 M de HCl (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, con una pureza del 89 % y un rendimiento del 84 %.

50 CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr=1,24 min M/Z (ES+) 464/466 [M+H+] UV al 89 %

55 datos de la RMN: RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,72 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 4H), 5,56 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,81 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 10,9, 6,3 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H)

Síntesis de N-[(3R)-8-(butilcarbamoil)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-1H,2H,3H,4H-pirido[3,4-b][1,4]tiazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (intermedio X-06)

Se añadió DIPEA (0,12 ml, 0,67 mmol) a una solución del intermedio X-05 (89 %, 100 mg, 0,19 mmol) en DMF (2,6 ml). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió HATU (109,41 mg, 0,29 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se añadió butan-1-amina (28,44 µl, 0,29 mmol). Después de 15 min a 0 °C, la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluyente: heptanos, EtOAc al 12-100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (84 mg) con una pureza del 86 % por RMN y un rendimiento del 72 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr=1,57 min M/Z (ES+) 519/521 [M+H+] UV al 99 %

datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 4H), 5,57 - 5,48 (m, 2H), 4,81 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 3,47 (dh, J = 13,7, 6,8 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,62 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (dd, J = 15,1, 7,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

Síntesis de N-[(3R)-8-(butilcarbamoil)-1-[(4-clorofenil)metil]-2,5,5-trioxo-1H,2H,3H,4H-5λ⁶-pirido[3,4-b][1,4]tiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio X-07)

Se añadió m-CPBA (77 %, 32,75 mg, 0,15 mmol) a una solución del intermedio X-06 (86 %, 42 mg, 0,07 mmol) en DCM (1,5 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (5 ml) y una solución ac. 1 M de NaOH (2 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH ac. 1 M (2 ml) y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg) con una pureza del 100 % y con un rendimiento del 87 %.

CLEM: METCR1673 Genérico 2 minutos tr=1,47 min M/Z (ES+) 551/553 [M+H+], UV al 100 %

datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 4H), 5,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 11,2, 7,1 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 13,1, 11,4 Hz, 1H), 3,54 - 3,42 (m, J = 6,6 Hz, 2H), 1,63 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,47 - 1,41 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

Síntesis de clorhidrato de (3R)-3-amino-N-butil-1-[(4-clorofenil)metil]-2,5,5-trioxo-1H,2H,3H,4H-5λ⁶-pirido[3,4-b][1,4]tiazepina-8-carboxamida

Se añadieron HCl 4 M en dioxano (1 ml) y MeOH (1 ml) al intermedio X-07 (98 %, 31 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (34 mg) con una pureza del 96 % con rendimiento cuantitativo.

CLEM: METCR1416 GENÉRICO 7 MINUTOS, tr=1,47 min M/Z (ES+) 451/453 [M+H+], UV al 98 %

datos de la RMN: RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3 Hz, 4H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 3,89 - 3,64 (m, 2H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,33 - 1,21 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Actividad biológica

Para determinar su actividad biológica, los compuestos se evaluaron en diversos ensayos.

Sumario de los procedimientos experimentales

Aislamiento de PBMC de la capa leucocitaria

- El contenido de la capa leucocitaria se transfirió a una botella de plástico estéril y se llenó hasta 480 ml con PBS, y se distribuyó por igual a tubos de 16 x 50 ml (30 ml/tubo)
- Se cubrió con ~ 11 ml de Lymphoprep y se centrifugó 2 0min (2.200 rpm)
- La interfase que contiene linfocitos se retiró con una pipeta de transferencia, las células se lavaron dos veces con PBS y se agruparon en un tubo para determinar el recuento de células (Coulter Diff ACT)

Aislamiento de las subfracciones de las células inmunitarias de PBMC por MACS

- Las PBMC se volvieron a suspender en tampón MACS (80 µl de tampón MACS/10⁷ células) y las células se aislaron con el dispositivo Auto-MACS utilizando los kits correspondientes siguiendo las recomendaciones del fabricante

Estimulación de TCR y medición de la activación de linfocitos T

Los linfocitos T aislados se sembraron en medio Xvivo a 1,5 x 10⁵ células en placas de cultivo de 96 pocillos y se estimuló con TCR con mAb anti-CD3/28 en presencia del compuesto como se indica. La producción de citocinas se determinó a las 24 o 48 horas después de la estimulación con TCR en sobrenadantes de cultivos celulares utilizando kits ELISA disponibles comercialmente (BD y eBioscience) según lo recomendado por el fabricante. La proliferación de linfocitos T y la expresión de CD25 (reactivo CD25-PC5 comprado de Beckman Coulter) se determinaron mediante citometría de flujo (Beckman-Coulter FC500) y se analizaron con Kaluza Software.

Para la medición de la expresión de CD69, los linfocitos T CD4 y CD8 aisladas se sembraron en placas en medio Xvivo a $0,8 \times 10^5$ células en placas de cultivo de 96 pocillos y se estimularon con TCR con mAb anti-CD3/28 en presencia de compuesto. La expresión de CD69 se determinó a las 24 h después de la estimulación con TCR por citometría de flujo (CD4eF450, CD8APCeF780 y reactivo CD69-PC7 adquiridos de eBioscience) y se analizó con Kaluza Software.

Estimulación celular inmune por contacto tumoral

Las PBMC, células NK o células positivas para CD8 aisladas se sembraron en medio Xvivo a $1,5 \times 10^5$ células en placas de cultivo de 96 pocillos en presencia de $0,3 \times 10^4$ células tumorales donde se indica. La secreción de citocinas se determinó por ELISA, activación de células inmunitarias (utilizando anticuerpos de Beckman-Coulter CD25-PC5, CD69-PC7), viabilidad celular y números por citometría de flujo (Beckman-Coulter FC500 o Gallios) utilizando exclusión de 7-AAD como criterio para las células vivas.

Para experimentos que investigan los efectos del bloqueo de PD-1, las PBMC se preincubaron con células tumorales M21 irradiadas con UV 1 hora (50000 células tumorales por 1 Mill. de PBMC) durante 14 días. Después de ello, los linfocitos T CD8 se aislaron y se estimularon con células tumorales M21 como se ha descrito anteriormente. Los compuestos y el anticuerpo anti-PD-1 (Nivolumab) o el anticuerpo de control sin efectos directos en los linfocitos T CD8 (Ipilimumab) se agregaron donde se indique.

Estimulación de células NK por IL-2

Las células NK aisladas se sembraron en medio Xvivo a $1,5 \times 10^5$ células en placas de cultivo de 96 pocillos y se estimularon con 50 ng/ml de IL-2 (aldesleucina) donde se indique. La secreción de citocinas se determinó por ELISA, la activación de células inmunitarias por citometría de flujo (Beckman-Coulter Abs CD25-PC5, CD69-PC7 y la adquisición en Beckman-Coulter Gallios) utilizando la exclusión de 7-AAD como criterio para células vivas.

Estimulación del receptor de FC en células mieloides

Los monocitos aislados se sembraron en placas en medio Xvivo a $1,5 \times 10^5$ células por en placas de cultivo de 96 pocillos y se estimularon con anti-GD2-Abs previamente colocado (10 µg/ml, Apeiron) donde se indique. La secreción de citocinas se determinó mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA).

Aislamiento de esplenocitos murinos

- Se preparó una suspensión de esplenocitos de células individuales a partir del bazo enjuagando las células a través de un filtro estéril de 70 partículas con PBS
- Las células se recogieron por centrifugación en un tubo de 15 ml, el sedimento celular se resuspendió en 1 ml de tampón Erylyse y se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos, Los tubos se llenaron con PBS y las células se lavaron dos veces
- Las células se contaron y se resuspendieron en el volumen de tampón deseado para el análisis de citometría de flujo o enriquecimiento de MACS

Aislamiento de linfocitos T CD4 de ratones transgénicos OT-II

- Los esplenocitos se resuspendieron en tampón MACS (80 µl de tampón MACS/ 10^7 células)
- Los linfocitos T CD4 se aislaron utilizando el kit de aislamiento de linfocitos T CD4 (Miltenyi) con columnas LS siguiendo las recomendaciones del fabricante

Marcaje de CFSE de linfocitos T

- Las células se resuspendieron en PBS con BSA al 0,1 % a 1×10^7 células/ml y se añadió solución de CFSE a la concentración final de 2,5 µM de CFSE
- Se incubaron durante 10 min a 37 °C, se balancearon cada 2 min
- Se agregó el mismo volumen de FCS y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente
- Las células se lavaron dos veces con medio RPMI-10 % de FCS
- Las células se contaron y se resuspendieron en PBS o medio a la concentración deseada

Transferencia OT-II

- Día 0: Las células OT-II se transfirieron en PBS (3×10^6 Células en 100 µl de PBS) por inyección retro-orbital
- Día 1: Los ratones WT se vacunaron con OVA (corte secundario, flanco, 10 µg de LPS, 2 µg de OVA por animal)
 - 2 y 4 h después se administraron compuestos; para la dosificación oral, el compuesto se utilizó como suspensión (metilcelulosa al 0,5% en agua), para la dosis i.v., el compuesto se solubilizó en DMSO y se diluyó con PBS
- Día 2: los compuestos se administraron dos veces por la mañana (con un intervalo de tiempo de 2 horas)
- Día 3: Los ratones fueron sacrificados y los esplenocitos fueron aislados

- La proliferación de linfocitos T y el fenotipo se determinaron mediante citometría de flujo
 - Tinción por citometría de flujo (todos los Abs comprados de eBioscience y utilizados según lo recomendado por el fabricante): B220-eF450, CD4-PE, CD25PerCPCy5.5, CD69-PC7, TCRVa2-APC, CD8-AF700, CD3-eF780; CFSE; 7-AAD
- 5
- Adquisición de Beckman-Coulter Gallios, Análisis utilizando el software Kaluza

Transferencia de OT-I a ratones con tumores B16-F10-OVA

- 10
- Día 0: 100.000 células tumorales B16-F10-OVA se inocularon por vía subcutánea en el flanco de ratones WT
 - Día 7: Las células OT-I se transfirieron en PBS (3×10^6 Células en 100 μ l de PBS) por inyección retro-orbital
 - 2 y 4 horas más tarde, los compuestos se administraron mediante un compuesto de dosificación oral en forma de suspensión (0,5% de metilcelulosa en agua)
 - Día 10: Se sacrificaron ratones y se aislaron células inmunitarias de ganglios linfáticos que drenan tumores y esplenocitos
 - La proliferación de linfocitos T y el fenotipo se determinaron mediante citometría de flujo
- 15
- Tinción por citometría de flujo (todos los Abs comprados de eBioscience o Biolegend y utilizados según lo recomendado por el fabricante): CD4-eF450, B220-BV510, CD107a-PE, CD69-PC5, PD1-PC7, TCRVa2-APC, CD8-AF700, CD3-eF780; CFSE; 7-AAD
 - Adquisición de Beckman-Coulter Gallios, Análisis utilizando el software Kaluza

Modulación inmunitaria de ratones portadores de tumores B16-F10-OVA

- 20
- Día 0: 100.000 células tumorales B16-F10-OVA se inocularon por vía subcutánea en el flanco de ratones WT
 - Día 7 y 8: los compuestos se administraron por dosificación del compuesto por vía oral como suspensión (0,5 % de metilcelulosa en agua) dos veces al día (separadas por un intervalo de 4 horas)
 - Días 9-14: los compuestos se administraron por dosificación del compuesto por vía oral como suspensión (0,5 % de metilcelulosa en agua) una vez al día
 - Día 15: Se sacrificó a los ratones y se aislaron las células inmunitarias de ganglios linfáticos que drenan tumores y esplenocitos; las muestras de tumores se explantaron y se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se aisló el ARNm usando el kit Miniprep de ARN total de mamíferos GenElute
- 25

(RTN350-1KT)

- El fenotipo de los linfocitos T se determinó por citometría de flujo
 - Tinción por citometría de flujo (todos los Abs comprados de eBioscience o Biolegend y utilizados según lo recomendado por el fabricante): CD4-eF450, B220-BV510, PD1-FITC, CD107a-PE, CD25-PerCPCy5.5, CD69-PC7, NK1.1-APC, CD8-AF700, CD3-eF780; CFSE; 7-AAD
 - Adquisición de Beckman-Coulter Gallios, Análisis utilizando el software Kaluza
 - La infiltración del tumor por células inmunitarias se determinó mediante RT-PCR cuantitativa en un sistema Agilent Mx3005P QPCR (Stratagene) utilizando los ensayos de expresión génica TaqMan® para el gen calibrador de mantenimiento EF1a y para los analitos CD4, CD8, IL-2, IL-12, IL-23, EOMES, Foxp3, IFN-g, Rorc, T-bet, TNF-a según las recomendaciones del fabricante.
- 35

Tabla 2: Lista de reactivos utilizados

Reactivo	Proveedor	Número de catálogo
Lymphoprep	Axis Shield	1114547
CD4 MicroBeads	Miltenyi	130-045-101
CD8 MicroBeads	Miltenyi	130-045-201
Kit de aislamiento de células NK	Miltenyi	130-092-657
Kit de aislamiento de monocitos II	Miltenyi	130-091-153
Medio X-Vivo	Lonza	LONBE04-418F
Kit de proliferación celular Cell Trace CFSE	Invitrogen	C34554
ahuCD25-PC5	Beckman-Coulter	IM2646
ahuCD69-PC7	Biolegend	310912

(continuación)

Reactivo	Proveedor	Número de catálogo
amuB220-eF450	eBioscience	48-0452-82
amuCD4-PE	eBioscience	12-0042-83
amuCD25-PerCP-Cy5.5	eBioscience	45-0251-82
amuCD69-PC7	eBioscience	25-0691-81
amuTCRVa2-APC	eBioscience	17-5812-82
amuCD8-aF700	eBioscience	56-0081-82
amuCD3-eF780	eBioscience	47-0031-82
7-AAD	TONBO	13-6993-T500
DMSO	Sigma	D2650
α huCD3 purificado con LEAF	Biolegend	317315
α huCD28 purificado con LEAF	Biolegend	302923
Dynabeads	Gibco	11131D
α MuCD3 purificado con LEAF	Biolegend	100331
α MuCD28 purificado con LEAF	Biolegend	102112
Granzima-ELISA	Mabtech	3485-1H-20
Kits de ELISA para IL-1b e IL-6	BD Bioscience	
Kits ELISA para IL-2, IFN-gamma y TNF-alfa	eBioscience	
Kit miniprep para ARN total de mamífero GenElute	Sigma Aldrich	RTN350-1KT
CD4-eF450	eBioscience	48-0041-82
PD1-FITC	eBioscience	53-0251-82
CD107a-PE	eBioscience	12-1071-83
NK1.1-APC	eBioscience	17-5941-82
B220-BV510	Biolegend	103247

Actividad compuesta en PBMC humanas estimuladas con α CD3/ α CD28

Con el fin de determinar el efecto modulador inmune de los compuestos de la presente invención en PBMC humanas, los compuestos se evaluaron en la siguiente configuración de ensayo:

- 5 Las capas leucocitarias se obtuvieron de un hospital local, se diluyeron 3 veces con PBS y se colocaron en capas en una solución de separación de Ficoll isotónica $d = 1,077$ g/ml en tubos de centrifuga de 50 ml. Los tubos se centrifugaron a 914 g durante 25 min a temperatura ambiente con los frenos apagados. La capa de PBMC se retiró y se lavó dos veces con PBS helado. Los eritrocitos se lisaron mediante la adición de ddH_2O y las células se resuspendieron en X-Vivo15 (Lonza).
- 10 Se estimularon $1e6$ células/ml con anticuerpos anti CD3/CD28 solubles (1 μ g/ml, ambos clones OKT3 y 28.2) en presencia de los compuestos descritos. Las células se incubaron durante 18 horas a 37 °C, CO_2 al 5 %.

Las placas de ensayo se centrifugaron a 400 g durante 5 minutos y se recogieron los sobrenadantes. La concentración de citocinas en sobrenadantes de cultivos tisulares se determinó con kits MSD o HTRF (MSD y Cisbio), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

- 15 Los ejemplos de compuestos de la presente invención se clasificaron de acuerdo con los siguientes criterios de actividad y se enumeran en la Tabla 3:

Clase de actividad A: pCE_{50} de IL-2 o IFN- γ > 5,8 M

Clase de actividad B IL-2 o IFN- γ pCE_{50} entre 5,3-5,8M

- 20 Clase de actividad C: pCE_{50} de IL-2 o IFN- γ <5,3 M y más de 2 veces el aumento de la secreción de citocinas en comparación con las células estimuladas en ausencia de compuestos

Tabla 3. Mejora de la producción de citocinas en PBMC humanas estimuladas con α CD3/ α CD28

N.º de ejemplo	Clase de actividad IL-2	Clase de actividad IFN- γ	N.º de ejemplo	Clase de actividad IL-2	Clase de actividad IFN- γ	N.º de ejemplo	Clase de actividad IL-2	Clase de actividad IFN- γ
1	A	A	69	A	A	131	C	B
2	B	A	70	A	A	132	C	B

(continuación)

N.º de ejemplo	Clase de actividad IL-2	Clase de actividad IFN-γ	N.º de ejemplo	Clase de actividad IL-2	Clase de actividad IFN-γ	N.º de ejemplo	Clase de actividad IL-2	Clase de actividad IFN-γ
3	B	B	71	A	A	133	B	A
4	B	C	72	A	A	134	A	A
5	C	B	73	A	A	135	B	A
6	B	A	74	C	B	136	A	A
7	B	A	75	C	B	137	A	A
9	C	B	77	B	B	138	C	B
10	C	B	78	A	A	139	B	B
11	C	C	79	C	B	140	B	B
12	C	C	80	A	A	141	A	A
17	C	-	83	C	A	142	B	B
18	B	A	84	B	A	143	B	B
20	C	B	85	B	B	144	C	B
21	C	A	86	B	A	145	B	B
22	B	B	87	C	C	146	A	A
23	C	B	88	C	B	147	C	C
25	B	C	89	C	B	148	C	B
26	B	A	92	B	B	149	C	C
27	B	A	93	A	B	150	B	B
28	C	B	94	C	B	151	B	B
29	A	A	95	B	A	152	C	B
30	B	C	96	A	A	153	A	A
31	A	A	98	A	A	154	C	B
33	B	A	99	B	B	155	B	B
34	B	B	100	A	A	156	C	C
35	C	C	101	B	A	157	C	C
36	C	A	102	A	A	158	B	A
37	B	C	103	A	A	159	B	B
38	B	B	104	A	A	160	C	C
39	B	A	105	A	A	161	C	C
41	B	A	106	B	B	162	C	C
42	C	B	107	A	A	163	B	A
43	B	A	108	C	C	164	C	C
44	C	B	109	A	A	165	B	A
46	C	B	110	A	A	166	C	C
48	C	B	111	B	B	167	C	C
50	C	B	113	C	B	168	C	B
51	B	A	114	C	B	169	A	A
53	C	C	116	C	B	170	A	A
54	B	B	117	C	A	171	A	B
55	B	B	118	B	A	172	C	B
56	B	A	119	C	B	173	C	B
57	B	A	120	C	C	174	B	B
58	C	C	121	C	C	175	C	B
59	B	B	122	B	A	176	C	C
60	B	A	123	B	A	177	B	A

(continuación)

N.º de ejemplo	Clase de actividad IL-2	Clase de actividad IFN- γ	N.º de ejemplo	Clase de actividad IL-2	Clase de actividad IFN- γ	N.º de ejemplo	Clase de actividad IL-2	Clase de actividad IFN- γ
61	C	B	124	C	B	178	A	A
63	B	B	125	B	A	179	A	B
64	C	B	126	A	A	180	A	A
65	B	B	127	B	A	181	C	C
66	B	A	128	B	B	182	C	B
67	A	A	129	B	A	183	C	C
68	A	A	130	C	B			

Los siguientes ejemplos de compuestos se probaron con PBMC no estimuladas y no aumentaron la secreción de citocinas u otros signos de activación de linfocitos T: Ejemplos de compuesto 1,40, 67, 77, 78 y 107. Este es un hallazgo importante para los compuestos que actuarán selectivamente en los linfocitos T que han sido activadas por la presencia de antígenos de patógenos o tumores, pero no debe conducir a una activación general no deseada de todas los linfocitos T de un paciente.

Actividad del compuesto en linfocitos CD4+ humanos aislados estimulados con aCD3/aCD28

Se obtuvieron las capas leucocitarias de Austrian Red Cross, se diluyeron 3 veces con PBS y se estratificaron en una solución de separación de Ficoll isotónica $d = 1,077$ g/ml en tubos de centrifuga de 50 ml. Los tubos se centrifugaron a 914 g durante 25 min a temperatura ambiente con los frenos apagados. La capa de PBMC se retiró y se lavó dos veces con PBS helado. Se aislaron linfocitos T CD4 utilizando microperlas CD4 (Milteny) y el dispositivo AutoMACS siguiendo las instrucciones del fabricante.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención se clasificaron de acuerdo con los siguientes criterios de actividad y se enumeran en la Tabla 4a:

Clase de actividad A: Producción de IL-2 a una concentración de compuesto $3 \mu\text{M} > 10$ ng/ml

Clase de actividad B: Producción de IL-2 a una concentración de compuesto de $3 \mu\text{M}$ entre 2-10 ng/ml

Clase de actividad C: Producción de IL-2 a $3 \mu\text{M}$ de concentración de compuesto entre un aumento de 2 veces en comparación con la producción media de IL-2 de células estimuladas en ausencia de compuestos y < 2 ng/ml

Tabla 4a. Mejora de la producción de citocinas en células CD4+ humanas estimuladas con aCD3/aCD28

N.º de ejemplo	Clase de actividad CD4+	N.º de ejemplo	Clase de actividad CD4+	N.º de ejemplo	Clase de actividad CD4+
1	A	38	C	79	B
2	B	39	B	80	A
3	B	40	B	81	C
4	C	41	C	82	C
5	B	42	C	83	B
6	B	43	C	84	B
7	B	44	C	85	C
8	C	45	C	86	B
9	C	46	C	87	C
10	C	47	C	88	C
11	C	48	C	89	C
12	C	49	C	90	A
13	C	50	C	91	B
14	C	51	C	92	B
15	B	52	C	93	A
16	B	53	C	94	C
17	C	54	B	95	B
18	C	55	B	96	A
19	C	56	C	97	C
21	C	57	C	98	A

(continuación)

N.º de ejemplo	Clase de actividad CD4+	N.º de ejemplo	Clase de actividad CD4+	N.º de ejemplo	Clase de actividad CD4+
22	B	58	C	99	B
23	B	59	C	100	A
24	C	60	C	101	B
25	C	62	C	102	A
26	B	63	B	103	A
27	B	64	C	104	A
28	C	65	C	105	A
29	B	66	C	106	B
30	B	67	A	107	A
31	B	68	A	108	C
32	C	69	A	109	A
33	B	70	A	110	A
34	C	71	B	111	B
35	C	72	A	112	C
36	C	73	A	113	C
37	C	75	B	114	C
74	C	76	C	115	C
		77	C	183	C

Además de los datos enumerados en la Tabla 4a, los compuestos de clase de actividad A y B mostraron una inducción significativa de al menos uno de los marcadores de activación CD25, CD69, CD71 o CD154 (CD40L) medido por citometría de flujo.

5 Actividad del compuesto en linfocitos T CD4+ y CD8+ humanos aislados estimulados con aCD3/aCD28

Para la medición de la expresión de CD69, los linfocitos T CD4 y CD8 aisladas se sembraron en medio Xvivo a 80000 células en placas de cultivo de 96 pocillos y se estimularon con TCR con mAb anti-CD3/28 en presencia de compuesto. La expresión de CD69 se determinó a las 24 h después de la estimulación con TCR por citometría de flujo (CD4eF450, CD8APCeF780 y reactivo CD69-PC7 adquiridos de eBioscience) y se analizó con Kaluza Software.

10 Los ejemplos de compuestos de la presente invención se clasificaron de acuerdo con los siguientes criterios de actividad y se enumeran en la Tabla 4b:

- Clase de actividad A: CD69 + en linfocitos T CD4 o CD8 pCE₅₀ > 5,8 M
- Clase de actividad B CD69 + en linfocitos T CD4 o CD8 pCE₅₀ entre 5,3-5,8M
- Clase de actividad C: CD69 + en linfocitos T CD4 o CD8 pCE₅₀ < 5,3 M

15 **Tabla 4b.** Aumento de la producción de citocinas en linfocitos T humanos estimulados con aCD3/aCD28 medido por citometría de flujo

N.º de ejemplo	Clase de actividad CD69 (CD4)	Clase de actividad CD69 (CD8)	N.º de ejemplo	Clase de actividad CD69 (CD4)	Clase de actividad CD69 (CD8)
68	A	A	139	B	C
69	A	A	140	B	C
70	A	A	141	A	A
71	A	A	142	C	C
72	A	B	143	B	C
73	A	A	145	A	A
105	A	A	146	B	B
106	B	B	150	C	C
107	A	A	151	B	A
122	B	B	152	B	B
123	C	C	153	A	A
124	C	C	154	B	A

(continuación)

N.º de ejemplo	Clase de actividad CD69 (CD4)	Clase de actividad CD69 (CD8)	N.º de ejemplo	Clase de actividad CD69 (CD4)	Clase de actividad CD69 (CD8)
125	B	B	155	A	A
126	A	A	158	B	B
127	A	A	159	A	A
128	C	B	160	A	B
129	A	A	163	A	A
130	C	B	165	A	A
131	C	C	169	A	A
132	C	C	171	A	A
133	A	A	175	A	B
134	A	A	176	C	C
135	B	B	178	A	A
136	A	A	179	A	A
137	A	A	180	A	A

Mejora de los aspectos relevantes de la activación de linfocitos T CD4 mediada por TCR

5

los linfocitos T CD4 aislados se marcaron con CFSE y se estimularon con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28. El compuesto de ejemplo 67: la producción de citocinas clave para respuestas inmunitarias antitumorales y antipatógenas mejoró fuertemente (IL-2, IFN-gamma, TNF-alfa). Además, el compuesto de ejemplo 67 mejoró también la proliferación de linfocitos T y la expresión del marcador de activación de superficie CD25 (un componente del receptor de IL-2), lo que justifica aún más los efectos potenciales sobre las respuestas inmunitarias *in vivo*, ya que la rápida expansión de los linfocitos T tras la estimulación de TCR es un sello distintivo para la inmunidad protectora de los linfocitos T.

Tabla 5

	Producción de IFN-gamma [ng/ml]		Producción de IL-2 [ng/ml]		Producción de TNF-alfa [ng/ml]	
	Promedio	Desviación típica	Promedio	Desviación típica	Promedio	Desviación típica
0	0,02	0,01	0,04	0,03	0,18	0,01
0,05	0,06	0,01	0,13	0,01	0,26	0,03
0,1	0,10	0,01	0,21	0,05	0,42	0,04
0,25	0,23	0,02	0,56	0,05	0,71	0,04
0,5	0,40	0,09	1,00	0,19	1,12	0,03
1	0,64	0,08	2,50	0,23	1,65	0,13
2,5	1,46	0,18	7,48	1,22	4,11	0,22
5	2,22	0,33	11,11	1,17	5,47	0,39
10	2,81	0,41	13,62	1,60	7,19	0,60
20	3,29	0,58	15,11	1,94	9,31	1,15

10

Tabla 6

µM com. ej. 67	Proliferación celular [Divisiones celulares/célula]		Expresión de CD25 [% de células positivas]	
	Promedio	Desviación típica	Promedio	Desviación típica
0	0,28	0,03	34,10	1,18
0,05	0,49	0,02	47,88	1,75
0,1	0,58	0,01	50,80	1,60
0,25	0,84	0,00	59,10	0,49
0,5	1,03	0,00	69,50	0,26
1	1,20	0,01	79,50	1,70
2,5	1,35	0,05	77,71	12,83

(continuación)

	Proliferación celular [Divisiones celulares/célula]		Expresión de CD25 [% de células positivas]	
	Promedio	Desviación típica	Promedio	Desviación típica
μM com. ej. 67				
5	1,40	0,05	79,53	12,35
10	1,38	0,10	79,64	16,01
20	1,33	0,05	75,14	16,45

Mejora de la reactividad de los linfocitos T CD8 a la estimulación con TCR

Los linfocitos T CD8 aislados se marcaron con CFSE y se estimularon con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28. Aparte de su mejora de los aspectos relevantes de la activación de los linfocitos T CD4 mediada por TCR que se muestra arriba, con respecto al compuesto de linfocitos T CD8, el ejemplo 67 potencia fuertemente la producción de las citocinas IL-2, IFN-gamma y TNF-alfa, así como la expresión de CD25 y la proliferación de linfocitos T. Estos resultados demuestran que el ejemplo del compuesto 67 mejoró las respuestas de los linfocitos T CD4 y CD8 a la activación de TCR.

Tabla 7

μM com. ej. 67	Producción de IFN-gamma [ng/ml]		Producción de IL-2 [ng/ml]		Producción de TNF-alfa [ng/ml]	
	Promedio	Desviación típica	Promedio	Desviación típica	Promedio	Desviación típica
0	0,02	0,02	0,14	0,02	0,38	0,01
0,05	0,14	0,01	1,17	0,04	1,09	0,05
0,1	0,22	0,05	2,32	0,21	1,55	0,06
0,25	0,31	0,12	4,01	0,30	2,16	0,05
0,5	0,43	0,07	7,64	1,19	3,13	0,36
1	0,61	0,03	11,30	0,14	4,04	0,63
2,5	0,79	0,04	16,77	1,62	5,37	0,44
5	0,91	0,06	17,30	0,73	6,68	0,17
10	1,15	0,09	19,63	2,91	7,50	0,23
20	1,32	0,11	19,92	3,70	7,13	0,34

Tabla 8

μM com. ej. 67	Proliferación celular [Divisiones celulares/célula]		Expresión de CD25 [% de células positivas]	
	Promedio	Desviación típica	Promedio	Desviación típica
0	0,83	0,04	38,56	1,79
0,05	1,57	0,00	61,07	1,19
0,1	1,72	0,01	64,24	1,65
0,25	1,84	0,02	68,81	1,56
0,5	1,88	0,01	67,89	1,99
1	1,94	0,01	71,00	1,91
2,5	1,93	0,01	71,35	3,74
5	1,91	0,02	71,76	1,93
10	1,83	0,04	71,90	1,22
20	1,68	0,01	69,70	1,57

Mejora de la reactividad antitumoral de linfocitos positivos para CD8

Las células inmunitarias positivas para CD8 se aislaron de las PBMC y se incubaron con y sin el ejemplo de compuesto 67, ya sea solo o en co-cultivo con células de melanoma M21. El contacto con las células tumorales dio como resultado la activación de las células inmunitarias para producir IL-2 y IFN-gamma. El ejemplo de compuesto 67 mejoró la producción de ambas citocinas específicamente en contacto con células tumorales; tal efecto no fue detectado en ausencia de células tumorales. Además, el ejemplo compuesto 67 también mejoró la liberación mediada por el contacto con células tumorales de la granzima efectora citotóxica, que está directamente relacionada con la muerte de células tumorales. De conformidad con ello, la presencia del Ejemplo de compuesto 67 en cultivos de células inmunitarias con

células tumorales dio lugar a una fuerte reducción de células tumorales viables, mientras que ni el número de linfocitos T CD8 ni el número de células tumorales en ausencia de linfocitos T CD8 se moduló sustancialmente.

Tabla 9

IFN-gamma [ng/ml]	prom.	ej. compuesto 67 [µM]	0	0,03	0,10	0,30	1	3	10
		Células CD8 y M21	Por debajo del límite de detección	0,06	0,15	0,20	0,40	0,54	0,68
		Solo CD8+ ej. 67	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	Desv. típ.	ej. compuesto 67 [µM]	0	0,03	0,10	0,30	1	3	10
		Células CD8 y M21	0,00	0,04	0,02	0,01	0,02	0,04	0,05
IL-2 [ng/ml]	prom.	ej. compuesto 67 [µM]	0	0,03	0,10	0,30	1	3	10
		Células CD8 y M21	0,57	1,32	2,13	2,75	3,38	3,44	3,26
		Solo CD8+ ej. 67	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	Desv. típ.	ej. compuesto 67 [µM]	0	0,03	0,10	0,30	1	3	10
		Células CD8 y M21	0,06	0,14	0,26	0,34	0,18	0,35	0,17
Granzima [ng/ml]	prom.	ej. compuesto 67 [µM]	0	0,03	0,10	0,30	1	3	10
		Células CD8 y M21	0,10	0,10	0,12	0,18	0,34	0,43	0,37
		Solo CD8+ ej. 67	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02
	Desv. típ.	ej. compuesto 67 [µM]	0	0,03	0,10	0,30	1	3	10
		Células CD8 y M21	0,02	0,01	0,01	0,01	0,04	0,01	0,06

Tabla 10

Viabilidad M21 [Número de células vivas]	promedio	ej. compuesto 67 [µM]	Células CD8 y M21	Solo M21
		0	18418,50	19442

(continuación)

Viabilidad M21 [Número de células vivas]	promedio	ej. compuesto 67 [μ M]	Células CD8 y M21	Solo M21
		0,03	13077,00	
		0,1	11586,67	
		0,3	9525,67	
		1	3916,67	
		3	3604,00	
		10	3448,67	18139
	Desviación típica	ej. compuesto 67 [μ M]	Células CD8 y M21	Solo M21
		0	1891,95	697,08
		0,03	1654,67	
		0,1	1312,97	
		0,3	869,52	
		1	451,12	
		3	312,77	
		10	1097,26	676,93
Viabilidad de linfocitos T CD8 [Número de células vivas]	promedio	ej. compuesto 67 [μ M]	Células CD8 y M21	Solo CD8
		0	27006,67	25131,33
		0,03	22933,00	23523,00
		0,1	23942,33	24094,33
		0,3	23944,67	23739,00
		1	24569,67	23066,67
		3	24633,67	23975,33
		10	24006,33	25522,67
	Desviación típica	ej. compuesto 67 [μ M]	Células CD8 y M21	Solo CD8
		0	1134,55	260,58
		0,03	617,36	797,60
		0,1	688,59	644,29
		0,3	172,98	493,01
		1	116,90	335,87
		3	558,63	284,42
		10	798,83	298,16

Mejora de la reactividad antitumoral de las células NK

5 Una de las funciones fisiológicas de las células NK en la inmunidad antitumoral es el reconocimiento y destrucción de células tumorales que tienen una baja expresión de moléculas MHC, evitando así el reconocimiento por los linfocitos T CD8. La regulación por disminución de las moléculas de MHC a menudo está mediada activamente por un virus infeccioso u ocurre durante el desarrollo de neoplasias malignas. La línea celular de leucemia K52 expresa solo cantidades muy bajas de moléculas MHC y, por lo tanto, a menudo se utiliza como un sistema modelo para investigar la reactividad de las células NK antitumorales.

10 Las células NK se aislaron de las PBMC y se incubaron con y sin compuestos, ya sea solas o en cocultivo con células de leucemia K562. El contacto con las células tumorales dio como resultado la activación de las células NK para producir IFN-gamma y TNF-alfa. Ambos ejemplos compuestos 67 y 77 mejoraron la producción de ambas citocinas específicamente al contacto con células tumorales; tal efecto no se detectó en ausencia de células tumorales. El aumento de la activación de las células NK por el contacto con el tumor también se demostró sobre una base de células individuales mediante la determinación de la expresión del marcador de activación de la superficie, donde la

15 fracción de células NK positivas dobles CD25 y CD69 representan células NK fuertemente activadas. Los compuestos también mejoraron la liberación mediada por el contacto con las células tumorales de la granzima efectora citotóxica, que dio como resultado una reducción significativa de células tumorales viables en presencia de células NK.

Tabla 11

IFN-gamma [ng/ml]		Células NK y K562		Células NK solo	
Prom.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	sin cpt.	1,14	1,14	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	0,03	7,47	2,20	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	0,1	10,14	2,38	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
Prom.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	0,3	11,24	6,06	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	1	16,40	11,75	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	3	17,80	12,11	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	10	22,65	17,15	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	30	19,98	19,12	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
Desviación típica	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	sin cpt.	0,29	0,29		
	0,03	1,64	0,66		
	0,1	3,60	1,36		
	0,3	1,36	0,28		
	1	2,74	2,39		
	3	3,64	0,53		
	10	1,09	2,36		
	30	1,22	1,55		

Tabla 12

TNF-alfa [ng/ml]		Células NK y K562		Células NK solo	
prom.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	sin cpt.	0,05	0,05	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	0,03	0,21	0,08	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	0,1	0,26	0,11	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	0,3	0,33	0,19	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	1	0,57	0,34	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	3	0,58	0,47	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	10	0,80	0,57	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección
	30	0,79	0,70	Por debajo del límite de detección	Por debajo del límite de detección

ES 2 720 577 T3

(continuación)

TNF-alfa [ng/ml]		Células NK y K562		Células NK solo	
desv. típ.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	sin cpt.	0,01	0,00		
	0,03	0,01	0,02		
	0,1	0,01	0,03		
	0,3	0,01	0,02		
	1	0,02	0,05		
	3	0,02	0,05		
	10	0,04	0,03		
	30	0,04	0,04		

Tabla 13

Granzima [ng/ml]		Células NK y K562		Células NK solo	
prom.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	sin cpt.	0,34	0,36	0,13	0,15
	0,03	0,65	0,48	0,08	0,08
	0,1	0,93	0,52	0,09	0,06
	0,3	1,01	0,68	0,08	0,08
	1	1,47	0,90	0,06	0,05
	3	1,62	1,15	0,12	0,05
	10	2,52	1,41	0,15	0,10
	30	2,43	2,12	0,25	0,16
desv. típ.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	sin cpt.	0,05	0,05	0,03	0,05
	0,03	0,19	0,05	0,04	0,05
	0,1	0,24	0,12	0,04	0,02
	0,3	0,23	0,10	0,02	0,03
	1	0,40	0,13	0,05	0,03
	3	0,54	0,31	0,03	0,03
	10	0,51	0,18	0,03	0,04
	30	0,48	0,61	0,05	0,07

Tabla 14

CD25+CD69+ [% acotado]		Células NK y K562		Células NK solo	
prom.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	0	1,64	1,66	0,01	0,02
	0,03	6,90	1,77	0,05	0,01
	0,1	8,44	2,29	0,06	0,02
	0,3	9,68	4,44	0,15	0,05
	1	18,80	10,74	0,39	0,15
	3	21,66	13,55	0,47	0,24
	10	31,98	17,81	0,95	0,46
	30	35,89	25,06	1,24	0,95
desv. típ.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	0	0,30	0,32	0,00	0,01

(continuación)

CD25+CD69+ [% acotado]		Células NK y K562		Células NK solo	
	0,03	0,13	0,34	0,04	0,00
	0,1	0,69	0,00	0,01	0,00
	0,3	0,13	1,57	0,04	0,00
	1	1,62	0,35	0,02	0,04
prom.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	3	0,31	1,34	0,01	0,01
	10	2,76	0,10	0,16	0,03
	30	1,64	2,46	0,02	0,07

Tabla 15

Células tumorales vivas		Células NK y K562		Solo K562	Solo K562
prom.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	0	826,33	714,67	27775,00	23066,33
	0,01	709,00	696,00		
	0,03	779,67	636,00		
	0,1	712,67	567,00		
	0,3	676,00	589,00	22199,00	31786,33
	1	623,33	520,33		
	3	620,33	406,33	20750,33	21495,00
	10	611,67	398,33		
	30	632,00	408,33	22719,33	22503,00
desv. típ.	ej. comp. μ M	67	77	67	77
	0	21,73	34,44	5756,71	3782,50
	0,01	69,20	29,72		
	0,03	155,32	53,36		
	0,1	29,57	22,34		
	0,3	39,15	94,64	1414,94	7731,91
	1	21,50	42,03		
	3	77,20	66,83	890,83	3905,46
	10	36,50	13,65		
	30	20,00	43,52	1506,47	779,36

Mejora de la reactividad de las células inmunitarias a células tumorales de origen diverso

- 5 Las líneas celulares tumorales M21 y K562 representan dos líneas tumorales ampliamente utilizadas de origen melanoma y leucemia, respectivamente. Sin embargo, se sabe que las células tumorales emplean diferentes mecanismos para suprimir las funciones inmunes, por lo tanto, se investigó si los efectos de los compuestos sobre las actividades de las células inmunitarias contra las células tumorales pueden generalizarse a una amplia gama de células tumorales de orígenes muy diversos a partir de diferentes tipos de tumores.
- 10 Las PBMC se aislaron e incubaron con y sin compuestos, ya sea solo o en co-cultivo con diferentes células tumorales. El contacto con las células tumorales dio como resultado la activación de las células inmunitarias para producir las citocinas IL-2 y IFN-gamma y liberar granzima, aunque en una medida diferente, basado también en el patrón de expresión de MHC y KIR de diferentes líneas de células tumorales. El ejemplo de compuesto 40 mejoró la secreción de citocinas y granzimas fuertemente específicamente en contacto con células tumorales en diversas líneas celulares tumorales; tal efecto no fue detectado en ausencia de células tumorales. Se obtuvieron resultados similares en
- 15 experimentos de seguimiento con el ejemplo compuesto 70 con células CD8 aisladas, incluyendo también líneas de células tumorales adicionales.

Tabla 16

muestra	IFN-gamma [ng/ml]		IL-2 [ng/ml]		Granzima [ng/ml]	
	sin compuesto	ej. compuesto 40 [3 µM]	sin compuesto	ej. compuesto 40 [3 µM]	sin compuesto	ej. compuesto 40 [3 µM]
Solo PBMC	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001
PBMC y K562	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,011
PBMC y SKBR3	0,000	0,000	0,000	0,005	0,001	0,001
PBMC y BxPc3	0,000	0,088	0,000	0,092	0,008	0,008
PBMC y Panel	0,000	0,000	0,000	0,013	0,000	0,005
PBMC y HT-29	0,000	0,022	0,000	0,033	0,000	0,003
PBMC y A549	0,000	0,214	0,000	0,018	0,000	0,020
PBMC y HTB46	0,213	0,665	0,021	0,168	0,069	0,404
PBMC y HTB47	0,018	0,277	0,009	0,075	0,014	0,072
PBMC y A375	0,042	0,142	0,116	0,278	0,008	0,053
PBMC y M21	0,000	0,000	0,001	0,037	0,000	0,001
PBMC y CRL2505	0,510	0,663	0,000	0,012	0,626	0,780

Tabla 17

Origen de las líneas celulares tumorales:	
Leucemia	K562
Cáncer de páncreas	Panc1, BxPc3
Cáncer de colon:	HT-29
Carcinoma pulmonar no microcítico	A549
Cáncer renal	HTB46, HTB47
Melanoma	A375, M21
Cáncer de mama	SKBR3
Cáncer de próstata	CRL2505

Tabla 18

IFN-gamma [ng/ml]										
prom.	conc. de comp. dex. 70	Solo células CD8	Células CD8 y A549	Células CD8 y TC71	Células CD8 y U138M G	Células CD8 y MG6 3	Células CD8 y RD	Células CD8 y M21	Células CD8 y K562	Células CD8 y MDA-MB-231
	sin cpt.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,01	0,00	1,12	3,96
	0,1 µM	0,00	0,01	0,04	0,00	0,92	0,12	0,00	6,97	10,72
	0,3 µM	0,00	0,03	0,11	0,01	1,43	0,45	0,02	7,57	20,55
	1 µM	0,00	0,08	0,14	0,02	1,79	0,54	0,06	11,23	22,31
	3 µM	0,00	0,07	0,27	0,02	1,92	0,65	0,03	8,44	25,24
	10 µM	0,00	0,16	0,38	0,06	2,36	1,59	0,10	8,26	24,22
Desv. típ.	conc. de comp. d. ej. 70	Solo células CD8	Células CD8 y A549	Células CD8 y TC71	Células CD8 y U138M G	Células CD8 y MG6 3	Células CD8 y RD	Células CD8 y M21	Células CD8 y K562	Células CD8 y MDA-MB-231

(continuación)

IFN-gamma [ng/ml]										
prom.	conc. de comp. dex. 70	Solo células CD8	Células CD8 y A549	Células CD8 y TC71	Células CD8 y U138M G	Células CD8 y MG6 3	Células CD8 y RD	Células CD8 y M21	Células CD8 y K562	Células CD8 y MDA-MB-231
	sin cpt.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	0,01	0,00	0,58	1,42
	0,1 µM	0,00	0,01	0,02	0,00	0,23	0,04	0,00	1,53	2,85
	0,3 µM	0,00	0,01	0,03	0,00	0,21	0,17	0,03	1,42	3,62
	1 µM	0,00	0,02	0,07	0,02	1,01	0,14	0,07	3,30	3,20
	3 µM	0,00	0,03	0,19	0,00	0,47	0,14	0,04	2,48	0,82
	10 µM	0,00	0,02	0,11	0,03	0,45	0,55	0,06	3,63	4,59

Tabla 19

IL-2 [ng/ml]										
prom.	concentración de compuestos ej. 70	Solo células CD8	Células CD8 y A549	Células CD8 y TC71	Células CD8 y U138M G	Células CD8 y MG6 3	Células CD8 y RD	Células CD8 y M21	Células CD8 y K562	Células CD8 y MDA-MB-231
	sin cpt.	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,02	0,59	0,48
	0,1 µM	0,00	0,00	0,58	0,00	0,00	0,00	0,39	3,86	1,51
	0,3 µM	0,00	0,15	0,97	0,00	0,00	0,00	0,31	3,20	2,14
	1 µM	0,00	0,36	1,25	0,04	0,00	0,00	0,67	4,08	2,40
	3 µM	0,00	0,28	1,14	0,02	0,00	0,00	0,64	3,72	3,21
	10 µM	0,00	0,59	1,57	0,08	0,00	0,00	0,47	2,82	3,63
Desv. típ.	concentración de compuestos ej. 70	Solo células CD8	Células CD8 y A549	Células CD8 y TC71	Células CD8 y U138M G	Células CD8 y MG6 3	Células CD8 y RD	Células CD8 y M21	Células CD8 y K562	Células CD8 y MDA-MB-231
	sin cpt.	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,03	0,25	0,12
	0,1 µM	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,05	1,18	0,53
	0,3 µM	0,00	0,08	0,11	0,00	0,00	0,00	0,23	0,15	0,77
	1 µM	0,00	0,06	0,22	0,07	0,00	0,00	0,20	0,65	0,63
	3 µM	0,00	0,05	0,19	0,03	0,00	0,00	0,12	0,79	0,73
	10 µM	0,00	0,04	0,26	0,07	0,00	0,00	0,10	0,87	0,85

Tabla 20

Granzima [ng/ml]										
prom.	concentración de compuestos ej. 70	Solo células CD8	Células CD8 y A549	Células CD8 y TC71	Células CD8 y U138M G	Células CD8 y MG6 3	Células CD8 y RD	Células CD8 y M21	Células CD8 y K562	Células CD8 y MDA-MB-231
	sin cpt.	0,03	0,03	0,03	0,00	0,07	0,01	0,33	1,33	1,59
	0,1 µM	0,05	0,04	0,06	0,03	0,23	0,09	0,24	1,58	1,86
	0,3 µM	0,04	0,09	0,08	0,04	0,29	0,16	0,53	2,38	3,40
	1 µM	0,05	0,10	0,10	0,01	0,28	0,20	0,41	1,81	4,23
	3 µM	0,04	0,07	0,10	0,03	0,38	0,17	0,40	3,91	5,20
	10 µM	0,05	0,16	0,15	0,05	0,44	0,30	0,50	4,83	5,93

(continuación)

Desv. típ.	concentración de compuestos ej. 70	Solo células CD8	Células CD8 y A549	Células CD8 y TC71	Células CD8 y U138M G	Células CD8 y MG6 3	Células CD8 y RD	Células CD8 y M21	Células CD8 y K562	Células CD8 y MDA-MB-231
	sin cpt.	0,02	0,03	0,01	0,00	0,01	0,01	0,23	0,58	0,34
	0,1 μ M	0,01	0,03	0,01	0,01	0,09	0,01	0,10	0,62	0,37
	0,3 μ M	0,01	0,05	0,02	0,01	0,07	0,01	0,30	0,46	2,40
	1 μ M	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,05	0,31	0,42	2,17
	3 μ M	0,01	0,03	0,03	0,01	0,12	0,04	0,37	0,65	0,99
	10 μ M	0,01	0,04	0,02	0,01	0,09	0,11	0,22	2,46	1,68

Tabla 21

Origen de las líneas celulares tumorales:	
Leucemia	K562
Melanoma	M21
Cáncer de próstata	CRL2505
Cáncer de mama	MDA-MB-231
Cáncer de pulmón	A549
Sarcoma de Ewing	TC71
Osteosarcoma	MG63, RS
Glioblastoma	U138MG

Mejora de la reactividad de las células NK a la estimulación de citocinas

La IL-2 es un factor clave para la supervivencia, proliferación y activación de células NK, que vincula de este modo la inmunidad adaptativa mediada por linfocitos T con la inmunidad innata mediada por células NK. Especialmente los linfocitos T CD8 liberan IL-2 localmente en el sitio de encuentro de antígeno en el tumor y, por lo tanto, apoyan y activan las funciones antitumorales de las células NK. El ejemplo de compuesto 67 se ha elegido como ejemplo. Como ya se ha mostrado anteriormente, los compuestos mejoraron la liberación mediada por linfocitos T de IL-2 y la activación mediada por contacto con células tumorales de células NK. Además, los datos a continuación muestran que el ejemplo compuesto 67 también puede mejorar directamente la capacidad de respuesta de las células NK tras la activación de IL-2, según lo determinado por la liberación de citocinas IFN-gamma y TNF-alfa. Por lo tanto, los compuestos tienen un potencial único para respaldar la inmunidad antitumoral entrelazada de los linfocitos T y NK en el contexto fisiológico *in vivo*.

Tabla 22

promedio	ej. compuesto 67 [μ M]	IFN-gamma [ng/ml]		TNF-alfa [ng/ml]	
		Estimulación de IL-2	control	Estimulación de IL-2	control
	0	0,48	Por debajo del límite de detección	0,02	Por debajo del límite de detección
	0,01		Por debajo del límite de detección		Por debajo del límite de detección
	0,03	0,71	Por debajo del límite de detección	0,04	Por debajo del límite de detección
	0,1	0,72	Por debajo del límite de detección	0,03	Por debajo del límite de detección
	0,3	1,00	Por debajo del límite de detección	0,06	Por debajo del límite de detección
	1	1,23	Por debajo del límite de detección	0,09	Por debajo del límite de detección
	3	1,50	Por debajo del límite de detección	0,10	Por debajo del límite de detección

(continuación)

		IFN-gamma [ng/ml]		TNF-alfa [ng/ml]	
promedio	ej. compuesto 67 [µM]	Estimulación de IL-2	control	Estimulación de IL-2	control
	10	1,40	Por debajo del límite de detección	0,12	Por debajo del límite de detección
	30	1,22	Por debajo del límite de detección	0,14	Por debajo del límite de detección
Desviación típica	ej. compuesto 67 [µM]	Estimulación de IL-2	control	Estimulación de IL-2	control
	0	0,15		0,00	
	0,01				
	0,03	0,26		0,00	
	0,1	0,12		0,01	
	0,3	0,26		0,01	
	1	0,06		0,00	
	3	0,09		0,01	
	10	0,13		0,01	
	30	0,11		0,01	

Mejora de la reactividad de las células inmunitarias a la estimulación por el anticuerpo terapéutico unido a células tumorales

Las respuestas inmunitarias eficientes contra patógenos generalmente no solo dependen de las funciones inmunitarias celulares (mediadas por los linfocitos T y NK), sino también sobre la inmunidad humoral que está mediada por anticuerpos. Los anticuerpos que se unen a patógenos o células infectadas por patógenos activan la activación de las células inmunitarias a través de los receptores Fc, que se expresan particularmente en células NK y células mieloides. Este mecanismo también se utiliza para terapias contra el cáncer cuando los anticuerpos terapéuticos contra antígenos que se expresan preferentemente en células cancerosas se administran a pacientes que, a su vez, reclutan y activan células inmunitarias para atacar directamente a las células cancerosas. El antígeno GD2 se expresa fuertemente en células cancerosas de origen particular (entre el neuroblastoma y el melanoma) y, por lo tanto, se desarrolla clínicamente como terapia contra el cáncer. Para las células de melanoma M21, GD2 es el único antígeno que se ha caracterizado por ser accesible como antígeno tumoral. Por lo tanto, se empleó un anticuerpo anti-GD2 que estaba disponible en calidad de grado clínico para probar si los compuestos pueden mejorar la activación mediada por el receptor Fc de células inmunitarias a anticuerpos terapéuticos unidos a células tumorales. Los datos siguientes muestran que ese ej. compuesto 40 potenciaba la reactividad de las células inmunitarias contra anticuerpos anti-GD2 unidos a células de melanoma M21, dando como resultado un aumento de la secreción de citocinas y la activación de las células NK. Por lo tanto, los compuestos no solo aumentan la reactividad de las células inmunitarias al contacto con las células tumorales, sino también a los anticuerpos dirigidos a los antígenos tumorales en las células cancerosas.

Tabla 23

TNF-alfa [pg/ml]		ej. compuesto 40				
prom.	muestra	sin cpt.	0,3 µM	1 µM	3 µM	10 µM
	PBMC y células tumorales M21 solo	8,76	17,47	17,59	28,95	38,00
	Células tumorales PBMC y M21 y concentración baja de Ab anti-GD2	15,69	36,53	55,72	93,25	114,88
	Células tumorales PBMC y M21 y concentración alta de Ab anti-GD2	61,37	106,30	142,98	192,34	257,96
Desv. típ.	muestra	sin cpt.	0,3 µM	1 µM	3 µM	10 µM
	PBMC y células tumorales M21	2,69	4,75	3,71	3,51	7,76
	Células tumorales PBMC y M21 y Ab anti-GD2	0,32	2,92	6,13	2,86	5,81
	concentración baja					
	Células tumorales PBMC y M21 y Ab anti-GD2	9,53	7,81	13,73	2,41	9,53

Tabla 24

células NK fuertemente activadas [% CD25 + CD69 +]		ej. compuesto 40				
prom.	muestra	sin cpt.	0,3 μ M	1 μ M	3 μ M	10 μ M
	PBMC y células tumorales M21 solo	0,80	0,75	1,10	2,40	2,19
	Células tumorales PBMC y M21 y concentración baja de Ab anti-GD2	2,73	6,92	11,88	17,22	20,25
	Células tumorales PBMC y M21 y concentración alta de Ab anti-GD2	12,66	23,55	32,63	42,50	42,22
	PBMC y células tumorales M21	0,26	0,04	0,26	0,15	0,37
	Células tumorales PBMC y M21 y concentración baja de Ab anti-GD2	0,21	0,54	0,21	0,25	0,47
	Células tumorales PBMC y M21 y Ab anti-GD2	1,36	2,94	0,42	1,61	0,08

Mejora de la reactividad de las células mieloides a la estimulación de FcR

Los resultados del experimento anterior titulado "Mejora de la reactividad de células inmunitarias a la estimulación por anticuerpos terapéutico unido a células tumorales" indican que los compuestos pueden mejorar la estimulación de FcR de las células inmunitarias. Sin embargo, en un escenario como se usa en el mismo, es difícil restar los efectos del contacto de las células tumorales de los efectos de la estimulación del receptor Fc. Por lo tanto, el efecto de la estimulación de FcR por el mismo anti-GD2-Ab se probó en una configuración de ensayo libre de células tumorales, donde los anticuerpos anti-GD2 fueron recubiertos a placas de cultivo celular, imitando así los anticuerpos unidos a las células. Los datos a continuación muestran el compuesto de ej. 77 como ejemplo y representan que el compuesto mejoró directamente la activación de las células mieloides mediante la estimulación con FcR, que dio lugar a una mayor secreción de TNF-alfa, IL-1 y IL-6. En conjunto, los datos de estos dos experimentos demuestran que los compuestos pueden apoyar los efectos antitumorales de los anticuerpos terapéuticos contra los antígenos en las células tumorales mediante una mayor capacidad de respuesta de las células inmunitarias a la estimulación con FcR por los anticuerpos unidos a la célula.

Tabla 25

TNF-alfa prom.	[ng/ml]	Concentración del ej. compuesto 77 [μ M]	sin estimular	FcR estimulado
		sin cpt.	Por debajo del límite de detección	1,99
		0,01		1,62
		0,03		2,49
		0,1	Por debajo del límite de detección	2,57
		0,3	Por debajo del límite de detección	6,57
		1	Por debajo del límite de detección	11,02
		3	Por debajo del límite de detección	14,11
		10	Por debajo del límite de detección	16,44
		30	0,02	14,85
desv. típ.		Concentración del ej. compuesto 77 [μ M]	sin estimular	FcR estimulado
		sin cpt.		0,35
		0,01	-	0,15
		0,03	-	0,18
		0,1		0,40
		0,3		0,67
		1		1,53
		3		0,48
		10		1,93
		30	0,03	0,53

Tabla 26

IL-1 [ng/ml] prom.	Concentración del ej. compuesto 77 [μ M]	sin estimular	FcR estimulado
	sin cpt.	Por debajo del límite de detección	1,32
	0,01		1,14
	0,03		1,52

(continuación)

IL-1 [ng/ml] prom.	Concentración del ej. compuesto 77 [µM]	sin estimular	FcR estimulado
	0,1	Por debajo del límite de detección	1,09
	0,3	Por debajo del límite de detección	4,16
	1	Por debajo del límite de detección	5,88
	3	Por debajo del límite de detección	5,50
	10	Por debajo del límite de detección	7,44
	30	Por debajo del límite de detección	7,77
desv. típ.	Concentración del ej. compuesto 77 [µM]	sin estimular	FcR estimulado
	sin cpt.		0,15
	0,01		0,25
	0,03		0,12
	0,1		0,14
	0,3		0,96
	1		0,27
	3		0,70
	10		0,27
	30		0,67

Tabla 27

IL-6 [ng/ml] prom.	Concentración del ej. compuesto 77 [µM]	sin estimular	FcR estimulado
	sin cpt.	0,15	2,30
	0,01	-	1,61
	0,03	-	2,33
	0,1	0,14	2,10
	0,3	0,13	5,65
	1	0,14	7,46
	3	0,13	5,93
	10	0,13	5,86
	30	0,13	6,20
desv. típ.	Concentración del ej. compuesto 77 [µM]	sin estimular	FcR estimulado
	sin cpt.	0,02	0,12
	0,01	-	0,23
	0,03	-	0,27
	0,1	0,00	0,27
	0,3	0,01	1,14
	1	0,00	1,38
	3	0,00	0,99
	10	0,00	0,94
	30	0,01	0,64

Actividad del compuesto en linfocitos B CD19 + humanas purificadas aisladas

5 Las capas leucocitarias se obtuvieron de un hospital local, se diluyeron 3 veces con PBS y se colocaron en capas en una solución de separación de Ficoll isotónica d = 1,077 g/ml en tubos de centrifuga de 50 ml. Los tubos se centrifugaron a 914 g durante 25 min a temperatura ambiente con los frenos apagados. La capa de PBMC se retiró y se lavó dos veces con PBS helado. Los eritrocitos se lisaron mediante la adición de ddH₂O y las células se resuspendieron en X-Vivo15 (Lonza).

10 Se aislaron células CD19 + B de PBMC por selección negativa con los kits de MAC de ayuda (Miltenyi), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las fracciones purificadas fueron positivas en CD19 > 95% según lo determinado por la tinción de anticuerpos y la evaluación por citometría. los linfocitos B se estimularon agregando concentraciones variables de IgM humana (1,25 - 20 µg/ml de cabra F (ab')₂ anti IgM-LE humana/AF, Biozol) en presencia del ejemplo 1. Las células se incubaron durante 18 horas a 37 ° C, CO₂ al 5 %.

Las placas de ensayo se centrifugaron a 400 g durante 5 minutos y se recogieron los sobrenadantes. La concentración de citocinas en sobrenadantes de cultivos tisulares se determinó con kits MSD o HTRF (MSD y Cisbio), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Tabla 28. Mejora de la producción de citocinas en células B CD19 + humanas estimuladas con IgM

Anticuerpo IgM [µg/ml]	Citocina	Ejemplo 1 pCE ₅₀		Ejemplo 1 veces	
		Media	dt	Media	dt
20	IL-6	5,49	0,30	1,92	0,07
20	TNF-α	5,53	0,29	1,87	0,04
5	IL-6	5,33	0,06	1,92	0,50
5	TNF-α	5,35	0,14	2,08	0,12
1,25	IL-6	5,61	0,11	1,61	0,23
1,25	TNF-α	5,48	0,06	1,64	0,27

5 Mejora de la reactividad de los linfocitos T murinos a la estimulación de TCR

El sistema inmunológico de los mamíferos está conservado evolutivamente y, por lo tanto, la mayoría de las vías de señalización son similares para las células inmunitarias murinas y humanas. Para el desarrollo farmacéutico de LOS compuestos, es vital generar datos *in vivo*, principalmente por el uso de modelos murinos mecanicistas y de enfermedades. Por eso se investigó si los compuestos tenían efectos similares sobre los linfocitos T murinos como se demostró para los linfocitos T humanos. Los esplenocitos sirven a una fracción de células inmunitarias de fácil acceso en ratones, ya que las PBMC no se pueden obtener en cantidades suficientes para experimentos *in vitro*, ya que se realiza de forma rutinaria con PBMC humanas. Los esplenocitos se aislaron de bazo de ratones BL6 y se estimularon con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 o se mantuvieron sin estimular como control. Ambos ejemplos de compuestos 1 y 70 aumentaron fuertemente la producción de citocinas en comparación con los datos para PBMC humanas, de nuevo específicamente para células inmunitarias estimuladas con TCR; tal efecto no fue detectado en células no estimuladas. Asimismo, la expresión de CD25 se mejoró en linfocitos T CD4 y CD8 específicamente en presencia de estimulación con TCR.

Tabla 29

		Producción de IL-2 [ng/ml]			
prom.	concentración del compuesto [µM]	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 70	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 1	sin estim. y ej. compuesto 70	sin estim. y ej. compuesto 1
	0	0,16	0,16	0,00	0,00
	0,3	0,77	0,29	0,00	0,00
	1	0,91	0,45	0,00	0,00
	3	1,54	0,61	0,00	0,00
	10	1,90	1,46	0,00	0,00
	30	1,71	1,71	0,00	0,00
Desv. tip.	concentración del compuesto [µM]	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 70	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 1	sin estim. y ej. compuesto 70	sin estim. y ej. compuesto 1
	0	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,3	0,04	0,01	0,00	0,00
	1	0,13	0,04	0,00	0,00
	3	0,10	0,05	0,00	0,00
	10	0,08	0,05	0,00	0,00
	30	0,17	0,21	0,00	0,00

Tabla 30

		Linfocitos T CD25 + CD4 [% acotado]			
prom.	Concentración del compuesto [µM]	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 70	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 1	sin estim. y ej. compuesto 70	sin estim. y ej. compuesto 1
	0	4,80	4,80	0,55	0,55
	0,3	8,10	7,48	0,55	0,50
	1	9,28	7,42	0,45	0,50
	3	11,88	9,19	0,48	0,42
	10	13,41	12,15	0,45	0,41

(continuación)

		Linfocitos T CD25 + CD4 [% acotado]			
	30	11,94	12,01	0,47	0,38
Desv. típ.	Concentración del compuesto [μ M]	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 70	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 1	sin estim. y ej. compuesto 70	sin estim. y ej. compuesto 1
	0	1,05	1,05	0,08	0,08
	0,3	1,03	0,27	0,01	0,02
	1	0,35	0,69	0,06	0,00
	3	0,50	0,79	0,06	0,00
	10	0,70	1,51	0,03	0,04
	30	1,04	0,28	0,08	0,03

Tabla 31

		Linfocitos T CD25 + CD8 [% acotado]			
prom.	Concentración del compuesto [μ M]	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 70	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 1	sin estim. y ej. compuesto 70	sin estim. y ej. compuesto 1
	0	3,17	3,17	1,47	1,47
	0,3	10,10	5,86	0,61	0,61
	1	10,41	7,17	0,65	0,65
	3	14,58	10,90	0,60	0,61
	10	16,68	15,76	0,60	0,62
	30	17,50	16,51	0,64	0,56
Desv. típ.	Concentración del compuesto [μ M]	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 70	aCD3/28 estim. y ej. compuesto 1	sin estim. y ej. compuesto 70	sin estim. y ej. compuesto 1
	0	0,68	0,68	1,52	1,52
	0,3	1,21	1,20	0,11	0,04
	1	0,55	0,01	0,07	0,04
	3	0,68	0,71	0,12	0,05
	10	1,33	1,03	0,11	0,01
	30	1,57	0,89	0,10	0,04

Evaluación *in vivo* del efecto compuesto en un modelo anti-CD3 PD

5 La detección de la activación y proliferación de linfocitos T específicos de antígeno *in vivo* es técnicamente difícil ya que requiere el desarrollo y la validación de reactivos de investigación para detectar linfocitos T de baja frecuencia específicos para un antígeno afín y también el establecimiento de procedimientos de medición específicos para el seguimiento de la activación y/p proliferación celular en sangre u órganos linfoides secundarios. Como modelo sustituto para la determinación de la activación de linfocitos T policlonales en ratones, se diseñó y empleó un sistema farmacológico en el que los ratones B57/BL6 adultos se inyectaron con un anticuerpo anti-CD3 para provocar el desencadenamiento de TCR y las respuestas de una amplia población de linfocitos T periféricas. Para determinar cuantitativamente las respuestas de los linfocitos T, se midieron los niveles sistémicos de IL-2, TNF-alfa e IFN-gamma en suero sanguíneo, así como la expresión del marcador de activación temprana CD69 en linfocitos T CD4 o CD8 esplénicos 5 horas después del tratamiento.

15 Se investigó si la aplicación oral del compuesto afectaba el bajo nivel de activación de un subconjunto importante de linfocitos T esplénicos mediante la inyección de un anticuerpo anti-CD3, como lo demuestra el aumento de los niveles séricos de IL-2, IFN-gamma y TNF-alfa frente a ratones no tratados, así como un aumento de linfocitos T esplénicos que expresan CD69 de 2-10 % a 15-20 %. Sorprendentemente, un aumento sustancial significativo y dependiente de la dosis de todos estos parámetros de lectura de activación de linfocitos T se detectó tras la aplicación oral de 25, 50 o 100 mg/kg de compuesto además de la aplicación de anti-CD3.

20 Estos datos indican que el ejemplo de compuesto 1 puede mejorar sustancialmente la activación mediada por TCR de células CD4 y CD8 *in vivo* ya después de un corto período de tiempo (cinco horas).

Con el fin de determinar el efecto modulador inmune de los compuestos de la reivindicación (1), un modelo de ratón descrito por Hirsch y col., J Immunol. 1989, 142(3), 737-43 se adaptó de la siguiente manera:

25 1. Se inyectaron por vía intraperitoneal en ratones C57BL/6N machos de 8-14 semanas de edad 0,1 μ g/anticuerpo monoclonal anti-CD3 de ratón (BD Bioscience, n.º cat.: 553058; clon CD3e de hámster anti-ratón 145-2C11) en t = 0 h para lograr un nivel más bajo de pre-activación de linfocitos T en comparación con Hirsch y col., 1989

ES 2 720 577 T3

2. El ejemplo de compuesto 1 se dosificó oralmente dos veces como suspensión (metilcelulosa al 0,5 % en agua) a $t = -1,0$ h y $t = 1,0$ h.
3. Se sacrificó a los ratones a $t = 4,0$ h y sus bazo y plasma se recogieron para citometría de flujo y análisis de citocinas, respectivamente.
- 5 4. Las concentraciones de citocinas en las muestras de plasma terminales se determinaron con kits MSD de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Tabla 32. Citometría de flujo

Ab Anti-CD3 [µg/ml]	Dosis Exp.1 [mg/kg]	CD69+ [%]	CD69+ [%]_SD	CD8+ [%]	CD8+ [%]_SD	CD89 + en CD8+ [%]	CD69 + en CD8+ [%]_SD	CD4+ [%]	CD4+ [%]_SD	CD69 + en CD4+ [%]	CD69 + en CD4+ [%]_SD
0,1	0	8,27	1,58	16,46	0,79	17,82	4,59	23,90	1,31	19,18	3,28
0,1	25	12,65	1,15	16,33	0,26	32,40	3,77	22,95	2,39	26,75	3,23
0,1	50	17,06	4,20	16,42	1,36	46,44	10,59	22,86	1,51	32,14	5,85
0,1	100	28,58	5,93	16,70	1,54	63,96	5,91	23,18	2,46	47,50	6,51

Tabla 33. Análisis de citocinas

Ab Anti-CD3 [µg/ml]	Dosis del compuesto [mg/kg]	IL-2 [pg/ml]	IL-2 [pg/ml] _SD	IFN-γ [pg/ml]	IFN-γ [pg/ml]_SD	IL-6 [pg/ml]	IL-6 [pg/ml] _SD	TNF-α [pg/ml]	TNF-α [pg/ml]_SD	IL-10 [pg/ml]	IL-10 [pg/ml] _SD
0,1	0	133,12	32,49	3,87	1,70	624,65	521,25	33,08	5,13	26,48	33,25
0,1	25	391,33	137,48	5,26	2,87	461,65	406,87	46,78	19,50	39,88	12,70
0,1	50	849,50	811,47	12,99	6,54	1186,8 0	528,11	97,78	51,96	50,88	33,14
0,1	100	1413,8 2	409,47	50,77	29,60	2185,0 5	362,17	170,92	60,74	68,38	64,37

La administración oral de compuestos mejora la activación de linfocitos T específicos de antígeno *in vivo*

La detección directa de la proliferación de linfocitos T específicos de antígeno *in vivo* es técnicamente difícil, ya que requiere la presencia de linfocitos T específicos para un antígeno afín y también un procedimiento de medición específico para la proliferación celular. Ambos requisitos se cumplen en el modelo de transferencia OT-II, que utiliza la transferencia directa de linfocitos T CD4 transgénicos para un receptor de linfocitos T que reconoce un péptido derivado de ovoalbúmina como antígeno. Antes de la transferencia, estas células se marcan con el colorante fluorescente CFSE, que se diluye por cada división celular y, por lo tanto, permite la detección de la proliferación celular. Después de la transferencia de los linfocitos T marcados con CFSE, se vacuna a los ratones con el antígeno Ovalbúmina y un agonista de TLR (LPS) como adyuvante para activar y madurar las células presentadoras de antígeno (APC). Estas APC migran después a los órganos linfoides (especialmente, a los ganglios linfáticos y al bazo) y presentan el antígeno OVA a los linfocitos T en los órganos linfoides. Sin embargo, solo las células OT-II transferidas son capaces de reconocer el antígeno OVA y solo estos linfocitos T transferidos se activan.

Por lo tanto, el modelo OT-II es óptimo para detectar la influencia de compuestos sobre la estimulación fisiológica de los linfocitos T específicos de antígeno a través de antígeno presentado por las APC, donde el entorno natural para la activación y coestimulación de los linfocitos T provistos por las APC son los órganos linfoides. Además, solo se estimulan los linfocitos T-OTT transferidos, los linfocitos T de los ratones receptores pueden servir como control para la activación inespecífica de los compuestos, ya que el análisis citométrico de flujo de los niveles de CFSE en las células OT-II se puede combinar con la medición del marcador de activación CD69.

Para este experimento, los ratones recibieron linfocitos T OT-II marcados con CFSE como se describe en la sección del procedimiento y luego se dividieron en grupos que no recibieron antígeno para la vacunación y ningún compuesto (solo LPS), o recibieron antígeno pero no compuesto (LPS y OVA) o recibió el antígeno y el ejemplo de compuesto 1 a 10 mg/kg administrados por vía oral. Los datos siguientes muestran que mientras que en ausencia de antígeno, solo se observó una proliferación mínima de linfocitos T y no se observó una regulación por aumento de CD69 en las células OT-II transferidas. En cambio, la proliferación y la regulación por aumento de CD69 fueron claramente detectables cuando estaba presente el antígeno para las células OT-II. La proliferación de células OT-II mejoró muy significativamente ($p < 0,00001$) por la presencia del ejemplo de compuesto 1, mientras que CD69 no se reguló por aumento más; esto está de acuerdo con la cinética de la activación de los linfocitos T, ya que los linfocitos T que proliferan fuertemente tienden a regular por disminución el CD69 en los próximos días. Cabe destacar que, la expresión de CD69 de los linfocitos T CD4 y CD8, así como en los linfocitos B de los ratones receptores en sí no mejoró con la presencia del compuesto, mostrando que no hay activación de los linfocitos T por el compuesto solo si no se suministra el antígeno afín. Por lo tanto, los efectos del compuesto *in vivo* en la activación de linfocitos T coinciden con los observados *in vitro*. Además, no se observaron signos de toxicidad del compuesto durante el experimento, confirmando de este modo las conclusiones de los datos *in vitro*, que las funciones de las células inmunitarias mejoran en el contexto de los estímulos específicos de las células, pero no de una manera general no deseada.

Tabla 34

Células OT-II proliferadas [% acotadas] promedio	Solo LPS	LPS y OVA	LPS y OVA 10 mg/kg ej. compuesto 1
	6,59	12,20	29,03
desv. típ.	2,05	10,01	5,65

Tabla 35

Células CD69 + [% acotadas]	Solo LPS	LPS y OVA	LPS y OVA 10 mg/kg ej. compuesto 1
células OT-II transferidas	8,70	48,73	46,92
linfocitos T CD4 WT del animal receptor	7,28	6,20	7,00
linfocitos T CD8 del animal receptor	4,40	2,87	3,48
linfocitos B del animal receptor	2,41	1,34	2,10
desv. típ.			
células OT-II transferidas	5,08	22,31	11,49
linfocitos T CD4 WT del animal receptor	1,81	1,60	0,99
linfocitos T CD8 del animal receptor	0,98	0,91	0,76
linfocitos B del animal receptor	0,91	0,36	0,46

La administración intravenosa de compuestos mejora la activación de linfocitos T específicos de antígeno *in vivo*

La administración oral de medicamentos es generalmente la ruta deseada para la captación en el contexto ambulatorio. Sin embargo, en etapas avanzadas de cáncer, las terapias de tumores a menudo se administran a pacientes hospitalizados. La administración intravenosa se elige para terapias donde los altos niveles de fármaco deben

mantenerse constantemente durante largos períodos de tiempo. Además, los efectos secundarios de tratamientos anteriores pueden haber dañado el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, es ventajoso que la administración intravenosa también sea una vía eficaz. Por lo tanto, se investigó si la administración intravenosa de compuestos tiene el potencial de ser eficaz en un entorno idéntico al anterior.

- 5 Los datos a continuación muestran que la administración intravenosa de compuestos es tan efectiva como la administración oral para mejorar específicamente la proliferación de linfocitos T estimulados con antígeno ($p = 0,0012$) mientras que no afecta sustancialmente a los linfocitos T en reposo de los ratones receptores. Cabe destacar que, también en este experimento no se observaron signos de toxicidad aguda, demostrando que también la administración intravenosa de compuestos es una ruta segura y efectiva.

10

Tabla 36

Células OT-II proliferadas [% acotadas] promedio	Solo LPS	LPS y OVA	LPS y OVA 1 mg/kg ej. compuesto 70
	1,98	9,32	18,70
desv. típ.	0,61	2,62	9,96

Tabla 37

Células CD69 + [% acotadas]	Solo LPS	LPS y OVA	LPS y OVA 10 mg/kg ej. compuesto 70
células OT-II transferidas	5,96	51,85	59,47
linfocitos T CD4 WT del animal receptor	10,51	11,54	12,26
linfocitos T CD8 del animal receptor	5,38	6,39	7,08
linfocitos B del animal receptor	5,94	7,66	8,62
desv. típ.			
células OT-II transferidas	2,97	11,21	11,58
linfocitos T CD4 WT del animal receptor	0,84	2,87	1,55
linfocitos T CD8 del animal receptor	1,65	2,74	1,71
linfocitos B del animal receptor	3,48	5,04	5,22

La mejora de la reactividad antitumoral de linfocitos CD8 positivos es sinérgica con el bloqueo de PD-1

- 15 Se aislaron linfocitos T CD8 de PBMC preestimuladas con M21 y se reestimularon con células tumorales M21 como se describe en la sección de materiales y procedimientos. Ejemplo 107, sin anticuerpo (no Ig), anticuerpo anti-PD-1 (Nivolumab) o el anticuerpo de control sin efectos directos en los linfocitos T CD8 (Ipilimumab) se agregaron donde se indique.

- 20 El contacto con las células tumorales dio como resultado la activación de células inmunitarias para secretar las citocinas IL-2, IFN-gamma y la granzima mediadora citotóxica. El ejemplo 107 mejoró la producción de ambas citocinas específicamente al contacto con células tumorales, tal efecto no fue detectado en ausencia de células tumorales. Asimismo, el bloqueo de PD-1 también mejoró la secreción de citocinas ya que la línea celular del tumor M21 expresa PD-L1, el ligando PD-1. Cuando tanto el ejemplo 107 como el anticuerpo anti-PD-1 (Nivolumab) estaban presentes, la mejora de la producción de citocinas fue sinérgica, es decir, más que aditivo (tablas 38 y 39). No se observaron tales efectos cuando no se usó como control ningún anticuerpo (no Ig) o un anticuerpo que no se dirigía a los linfocitos T CD8 (Ipilimumab).

25

Tabla 38

IL-2 promedio [ng/ml]	Concentración del ej. compuesto 107 [μ M]	no Ig	Ipilimumab	Nivolumab
	sin cpt.	0.025	0.024	0.046
	0,03	0.048	0.041	0.105
	0,1	0.106	0.100	0.258
	0,3	0.259	0.222	0.590
	1	0.389	0.478	0.954
	3	0.523	0.555	1.285
	10	0.643	0.669	1.596

(continuación)

Desv. típ.	Concentración del ej. compuesto 107 [μM]	no Ig	Ipilimumab	Nivolumab
	sin cpt.	0,003	0,001	0,011
	0,03	0,006	0,003	0,012
	0,1	0,011	0,009	0,057
	0,3	0,027	0,053	0,028
	1	0,028	0,018	0,099
	3	0,008	0,018	0,125
	10	0,029	0,103	0,110

Tabla 39

IFN-g promedio [ng/ml]	Concentración del ej. compuesto 107 [μM]	no Ig	Ipilimumab	Nivolumab
	sin cpt.	0.000	0.000	0.014
	0,03	0.059	0.057	0.772
	0,1	0.313	0.363	2.282
	0,3	1.114	1.098	4.565
	1	1.963	2.350	5.846
	3	2.469	2.745	6.041
	10	3.113	3.171	6.729
Desv. típ.	Concentración del ej. compuesto 107 [μM]	no Ig	Ipilimumab	Nivolumab
	sin cpt.	0.000	0.000	0.025
	0,03	0.042	0.066	0.091
	0,1	0,029	0.056	0.163
	0,3	0.244	0.036	0.063
	1	0.096	0.083	0.464
	3	0.051	0.294	0.365
	10	0,103	0.088	0.553

5 Además, el ejemplo 107 también midió una mejora sinérgica de la liberación de la granzima efectora citotóxica en contacto con las células tumorales (tabla 40), que está directamente relacionada con la muerte de las células tumorales. De conformidad con ello, la presencia del ejemplo 107 en cultivos de células inmunitarias con células tumorales resultó en una fuerte reducción de células tumorales viables, que fue aún más pronunciado y se alcanzó con concentraciones más bajas de compuestos en presencia de Nivolumab (tabla 41). El nivolumab solo no pudo causar una reducción significativa en las células tumorales viables.

Tabla 40

Granzima B promedio [ng/ml]	Concentración del ej. compuesto 107 [μM]	no Ig	Ipilimumab	Nivolumab
	sin cpt.	0.690	0.612	1.758
	0,03	1.971	1.639	5.522
	0,1	3.645	3.905	9.246
	0,3	5.469	6.001	12.040
	1	7.246	7.906	12.985
	3	8.208	9.283	14.403
	10	8.378	8.227	13.079
Desv. típ.	Concentración del ej. compuesto 107 [μM]	no Ig	Ipilimumab	Nivolumab
	sin cpt.	0.131	0.089	0.291
	0,03	0.216	0.138	0.506
	0,1	0,110	0.205	0.364
	0,3	0.605	0.065	1.080

(continuación)

Desv. típ.	Concentración del ej. compuesto 107 [μ M]	no Ig	Ipilimumab	Nivolumab
	1	0.567	0.247	0.425
	3	0.290	0.550	0.229
	10	0.255	0.312	0.386

Tabla 41

Número promedio de células tumorales M21 vivas	Concentración del ej. compuesto 107 [μ M]	no Ig	Ipilimumab	Nivolumab
	sin cpt.	22786	22648	20344
	sin cpt.	21566	25130	22655
	0,03	16433	21424	5574
	0,1	9029	10688	3361
	0,3	3822	4339	1648
	1	2642	2104	1574
	3	2075	2083	1429
	10	2000	2033	1799
Desv. típ.	Concentración del ej. compuesto 107 [μ M]	no Ig	Ipilimumab	Nivolumab
	sin cpt.	1444	1130	2708
	sin cpt.	4758	2627	1328
	0,03	1644	2360	1062
	0,1	896	1570	223
	0,3	1267	1061	239
	1	172	463	328
	3	394	152	284
	10	52	180	77

Los compuestos mejoran la activación de linfocitos T específicas de antígeno tumoral in vivo

La detección directa de la proliferación de linfocitos T específica de antígeno tumoral in vivo requiere la presencia de linfocitos T específicas para un antígeno de tumor afín. Sin embargo, el modelo de melanoma B16-F10-OVA ampliamente utilizado se caracteriza por un crecimiento agresivo del tumor en pocos días, no permitiendo la generación de novo de una respuesta inmunitaria antitumoral que dé lugar a una población robusta de linfocitos T específicas de antígeno tumoral contra su antígeno ovoalbúmina que podría usarse para la medición específica de la proliferación de linfocitos T. Como alternativa, en el modelo de transferencia OT-I, puede utilizarse la transferencia directa de linfocitos T CD8 transgénicas para un receptor de linfocitos T que reconoce un péptido derivado de ovalbúmina como antígeno. Antes de la transferencia, estas células se marcan con el colorante fluorescente CFSE, permitiendo la detección de la proliferación celular como en el modelo de transferencia OT-II descrito anteriormente. Después de la transferencia de los linfocitos T marcadas con CFSE a ratones portadores de tumores B16-F10-OVA, una fracción de estas células se pone en contacto con el antígeno tumoral ovoalbúmina, ya sea directamente en el sitio del tumor o en el contexto de las células presentadoras de antígeno (APC). Estas APC están presentes en los órganos linfoides (especialmente los ganglios linfáticos y el bazo) y presentan el antígeno OVA a los linfocitos T OT-I en los órganos linfoides.

Por lo tanto, el modelo de transferencia OT-I es óptimo para detectar la influencia de compuestos en la estimulación de linfocitos T específicos de antígeno mediante antígenos expresados en tumores.

Para este experimento, Los ratones portadores de tumores B16-F10-OVA recibieron linfocitos T OT-I marcadas con CFSE como se describe en la sección del procedimiento, y luego se dividieron en grupos que, o bien no recibieron ningún compuesto o ejemplo 1 a una dosis oral de 10 mg/kg. La Tabla 42 muestra que la proliferación de linfocitos T OT-I se incrementó significativamente ($p = 0,0002$) por la presencia del ejemplo 1 en los ganglios linfáticos que drenan tumores. Además, también se encontró que la proliferación de linfocitos T OT-I era significativamente mayor ($p = 0,006$) entre los linfocitos T OT-I aisladas de bazo cuando el Ejemplo 1 se había administrado a los animales.

Por lo tanto, los efectos del compuesto sobre el aumento de la proliferación de linfocitos T son relevantes in vivo también en ausencia de vacunación cuando la única fuente de antígeno es el tumor en sí mismo y muestran claramente

que el compuesto potencia la activación de linfocitos T específicos de antígeno tumoral *in vivo*.

Tabla 42

Proliferación [% de linfocitos T OT-I proliferadas]	Ganglios linfáticos		Bazo	
	vehículo	10 mg/kg del ejemplo 1	vehículo	10 mg/kg del ejemplo 1
	5,85	12,28	5,18	8,62
desv. típ.	0,72	2,83	2,04	3,15

Los compuestos tienen actividades inmunomoduladoras y mejoran la inmunidad antitumoral *in vivo*

- 5 Los ratones de tipo salvaje se inocularon con células tumorales B16-F10-OVA y se asignaron al azar el día 7, cuando todos los ratones en el grupo experimental tenían tumores claramente visibles, en grupos que recibieron solo vehículo o el ejemplo 1 a 10 mg/kg o 30 mg/kg dosificados por vía oral como se describe en la sección del procedimiento. Además, se incluyó un conjunto de 3 ratones sin tumores que se trataron solo con el control del vehículo. El día 15, se sacrificó a los ratones y el estado de activación de las células inmunitarias en los ganglios linfáticos que drenan los tumores se analizó mediante citometría de flujo.
- 10 El análisis de los marcadores de activación de linfocitos T CD4 en los ganglios linfáticos mostró una regulación positiva significativa de CD25 ($p = 0,006$ para 10 mg/kg y $0,015$ para 30 mg/kg), CD69 ($p = 0,011$ para 10 mg/kg y $0,021$ para 30 mg/kg), CD107a ($p = 0,023$ para 10 mg/kg y $0,018$ para 30 mg/kg) y PD-1 ($p = 0,0005$ para 10 mg/kg y $0,005$ para 30 mg/kg) en grupos tratados con compuesto en comparación con el vehículo de animales tratados (tabla 43).
- 15 Asimismo, los marcadores de activación de linfocitos T CD8 en los ganglios linfáticos mostraron una regulación positiva similar de CD25 ($p = 0,002$ para 30 mg/kg), CD69 ($p = 0,026$ para 30 mg/kg), CD107a ($p = 0,046$ para 30 mg/kg) y PD-1 ($p = 0,0004$ para 30 mg/kg) en grupos tratados con compuesto en comparación con animales tratados con control de vehículo (tabla 43). La comparación de ratones portadores de tumores con ratones de control no tratados sin tumor
- 20 mostró que la presencia de tumores daba como resultado una supresión profunda de la activación de las linfocitos T. Notablemente, al comparar los marcadores de activación de linfocitos T, el tratamiento con compuesto pudo restaurar la inmunosupresión en ratones portadores de tumores a niveles de animales de control sanos, lo que indica las actividades inmunomoduladoras de estos compuestos *in vivo*.

Tabla 43

linfocitos T CD4				
	sin tumor	vehículo	10 mg/kg ej. compuesto 1	30 mg/kg ej. compuesto 1
Promedio de células CD25 + [% acotadas]	17,12	13,12	15,63	15,91
Desv. típ.	0,69	1,10	1,67	2,49
Promedio de células CD69 + [% acotadas]	14,92	11,68	13,34	14,25
Desv. típ.	1,96	1,07	1,06	2,45
Promedio de células CD107a + [% acotadas]	6,59	2,80	5,03	5,43
Desv. típ.	0,74	1,23	1,90	2,38
Promedio de células PD1 + [% acotadas]	10,62	5,86	10,73	10,36
Desv. típ.	0,45	1,23	2,29	3,33
linfocitos T CD8				
	sin tumor	vehículo	10 mg/kg ej. compuesto 1	30 mg/kg ej. compuesto 1
Promedio de células CD25 + [% acotadas]	3,34	1,54	1,95	2,88
Desv. típ.	0,54	0,43	0,60	0,84
Promedio de células CD69 + [% acotadas]	7,35	4,91	5,25	5,91
Desv. típ.	0,98	0,44	0,48	1,01

(continuación)

linfocitos T CD8				
	sin tumor	vehículo	10 mg/kg ej. compuesto 1	30 mg/kg ej. compuesto 1
Promedio de células CD107a + [% acotadas]	4,56	2,74	2,00	4,24
Desv. típ.	0,97	1,27	0,80	1,40
Promedio de células PD1 + [% acotadas]	6,21	3,31	3,12	6,71
Desv. típ.	1,01	0,96	1,01	1,72

También para las células NK, regulación por aumento de marcadores de activación CD69 (células NK: $p=0,044$ para 10 mg/kg;), CD107a (células NK: $p=0,013$ para 10 mg/kg) y PD-1 (células NK: $p = 0,0002$ para 10 mg/kg y $0,018$ para 30 mg/kg) en los grupos tratados con compuesto en comparación con el grupo del vehículo (tabla 44), lo que nuevamente resultó en una restauración al menos parcial a los niveles de animales control sanos libres de tumores no tratados.

5

Tabla 44

Células NK				
	sin tumor	vehículo	10 mg/kg ej. compuesto 1	30 mg/kg ej. compuesto 1
Promedio de células CD69 + [% acotadas]	37,48	29,91	34,43	32,55
Desv. típ.	1,26	2,95	4,42	5,18
Promedio de células CD107a + [% acotadas]	15,27	8,65	12,85	10,98
Desv. típ.	2,77	1,83	3,28	4,00
Promedio de células PD1 + [% acotadas]	19,59	9,53	19,91	13,61
Desv. típ.	1,83	1,44	4,24	3,84

Una característica clave de la inmunidad antitumoral es la infiltración del tumor por células inmunitarias activadas. Como procedimiento de detección viable para los niveles y las actividades de los leucocitos infiltrantes de tumores (TIL), el análisis de los transcritos de ARNm presentes en el tumor por RT-PCR se emplea habitualmente. Para todos los tumores explicables de los ratones en el conjunto, se obtuvieron muestras de tumores y se aisló ARNm. La infiltración del tumor por las células inmunitarias se determinó por RT-PCR cuantitativa para CD4, CD8, IL-2, IL-12, IL-23, EOMES, Foxp3, IFN-g, Rorc, T-bet, TNF-a. Notablemente, en comparación con el control del vehículo, la infiltración tumoral por CD4 ($p = 0,04$ para 30 mg/kg) y linfocitos T CD8 se mejoró en los grupos de animales tratados con compuesto, así como los niveles de expresión de citocinas IL-2 ($p = 0,02$ para 30 mg/kg), IFN-g y TNF-a (tabla 45).

10

15

Tabla 45

	vehículo	10 mg/kg ej. compuesto 1	30 mg/kg ej. compuesto 1
Expresión promedio de CD4 [EF1a*10 ⁴]	6,17	7,07	9,65
Desv. típ.	1,39	4,30	4,00
Expresión promedio de CD8 [EF1a*10 ⁴]	7,24	6,28	10,72
Desv. típ.	5,32	5,35	6,10
Expresión promedio de IL-2 [EF1a*10 ⁴]	0,041	0,043	0,085
Desv. típ.	0,028	0,043	0,039
Expresión promedio de IFN-g [EF1a*10 ⁴]	0,64	0,75	1,23
Desv. típ.	0,45	0,66	0,65
Expresión promedio de TNF-a [EF1a*10 ⁴]	10,49	9,96	14,97
Desv. típ.	4,592	4,009	3,813

La infiltración de tumores por los linfocitos T efectores se asocia habitualmente con una mejor inmunidad antitumoral y una mejor supervivencia general, mientras que la infiltración del tumor por los linfocitos T reguladores no y puede verse como un supresor de las respuestas inmunitarias antitumorales. Por lo tanto, la relación relativa de los factores de transcripción que caracterizan los linfocitos T reguladores (Foxp3) o las células efectoras del linaje Th1 y Th17 (T-

20

bet, Rorgc, EOMES) se determinó mediante RT-PCR. Los resultados muestran claramente que esta relación se desvió hacia las respuestas inmunitarias antitumorales Th1 y Th17 en animales tratados con compuesto en comparación con el grupo de control del vehículo (tabla 46). De conformidad con ello, la producción de las citocinas de conducción clave para las respuestas Th1 y Th17, IL-12 e IL-23, estuvieron presentes en niveles mejorados en los grupos de animales tratados con compuesto (tabla 47).

5

Tabla 46

	vehículo	10 mg/kg ej. compuesto 1	30 mg/kg ej. compuesto 1
Proporción promedio T-bet/Foxp3	6,56	8,35	9,59
Desv. típ.	3,53	6,05	4,09
Proporción promedio de Eomes/Foxp3	0,43	0,66	0,64
Desv. típ.	0,25	0,40	0,45
Proporción promedio Rorgc/Foxp3	4,49	5,38	6,17
Desv. típ.	1,55	1,71	5,17

Tabla 47

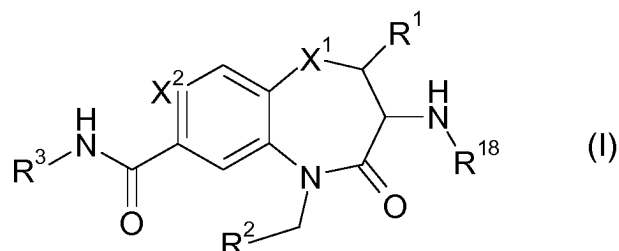
	vehículo	10 mg/kg ej. compuesto 1	30 mg/kg ej. compuesto 1
Expresión promedio de IL-12 [EF1a*10 ⁴]	0.074	0.074	0.120
Desv. típ.	0.042	0.037	0.041
Expresión promedio de IL-23 [EF1a*10 ⁴]	0.325	0.480	0.611
Desv. típ.	0.079	0.276	0.170

En conjunto, estos datos muestran que el ejemplo de compuesto tiene actividades inmunomoduladoras y, por lo tanto, pueden mejorar directamente la inmunidad antitumoral *in vivo*.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento, en la que

- 5 X¹ es S; S(O); o S(O)₂;
 X² es N; o C(R⁴);
 R¹ es H; o metilo;
 R² es fenilo; heterociclilo de 3 a 7 miembros; heterobicyclilo de 7 a 11 miembros, en la que R² está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵, que son iguales o diferentes;
- 10 R⁵ es halógeno; CN; C(O)OR⁶; OR⁶; C(O)R⁶; C(O)N(R⁶R^{6a}); S(O)₂N(R⁶R^{6a}); S(O)N(R⁶R^{6a}); S(O)₂R⁶; S(O)R⁶; N(R⁶)S(O)₂N(R^{6a}R^{6b}); SR⁶; N(R⁶R^{6a}); OC(O)R⁶; N(R⁶)C(O)R^{6a}; N(R⁶)S(O)₂R^{6a}; N(R⁶)S(O)R^{6a}; N(R⁶)C(O)OR^{6a}; N(R⁶)C(O)N(R^{6a}R^{6b}); OC(O)N(R⁶R^{6a}); oxo (=O), en la que el anillo está al menos parcialmente saturado; T¹; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; o alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son iguales o diferentes;
- 15 R⁶, R^{6a}, R^{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son iguales o diferentes;
 T¹ es fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterociclilo de 3 a 7 miembros, en la que T¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷, que son iguales o diferentes;
- 20 R⁷ es halógeno; CN; C(O)OR⁸; OR⁸; C(O)R⁸; C(O)N(R⁸R^{8a}); S(O)₂N(R⁸R^{8a}); S(O)N(R⁸R^{8a}); S(O)₂R⁸; S(O)R⁸; N(R⁸)S(O)₂N(R^{8a}R^{8b}); SR⁸; N(R⁸R^{8a}); OC(O)R⁸; N(R⁸)C(O)R^{8a}; N(R⁸)S(O)₂R^{8a}; N(R⁸)S(O)R^{8a}; N(R⁸)C(O)OR^{8a}; N(R⁸)C(O)N(R^{8a}R^{8b}); OC(O)N(R⁸R^{8a}); oxo (=O), en la que el anillo está al menos parcialmente saturado; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; o alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son iguales o diferentes;
- 25 R⁸, R^{8a}, R^{8b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son iguales o diferentes;
 R³ es R^{3a}; OR^{3a}; NHR^{3a}; o NHC(O)R^{3a};
 R^{3a} es T²; alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; o alquinilo C₂₋₁₂, en la que alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; y alquinilo C₂₋₁₂ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes;
- 30 R⁹ es halógeno; CN; C(O)OR¹⁰; OR¹⁰; C(O)R¹⁰; C(O)N(R¹⁰R^{10a}); S(O)₂N(R¹⁰R^{10a}); S(O)N(R¹⁰R^{10a}); S(O)₂R¹⁰; S(O)R¹⁰; N(R¹⁰)S(O)₂N(R^{10a}R^{10b}); SR¹⁰; N(R¹⁰R^{10a}); OC(O)R¹⁰; N(R¹⁰)C(O)R^{10a}; N(R¹⁰)S(O)₂R^{10a}; N(R¹⁰)S(O)R^{10a}; N(R¹⁰)C(O)N(R^{10a}R^{10b}); N(R¹⁰)C(O)OR^{10a}; OC(O)N(R¹⁰R^{10a}); T²; alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; o alquinilo C₂₋₁₂, en la que alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; y alquinilo C₂₋₁₂ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹¹, que son iguales o diferentes;
- 35 R¹⁰, R^{10a}, R^{10b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; T²; alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; y alquinilo C₂₋₁₂, en la que alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₂₋₁₂; y alquinilo C₂₋₁₂ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹¹, que son iguales o diferentes;
 T² es fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; heterociclilo de 3 a 7 miembros; heterobicyclilo de 7 a 11 miembros, en la que T² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹², que son iguales o diferentes;
- 40 R¹² es halógeno; CN; C(O)OR¹³; OR¹³; C(O)R¹³; C(O)N(R¹³R^{13a}); S(O)₂N(R¹³R^{13a}); S(O)N(R¹³R^{13a}); S(O)₂R¹³; S(O)R¹³; N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b}); SR¹³; N(R¹³R^{13a}); OC(O)R¹³; N(R¹³)C(O)R^{13a}; N(R¹³)S(O)₂R^{13a}; N(R¹³)S(O)R^{13a}; N(R¹³)C(O)OR^{13a}; N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b}); OC(O)N(R¹³R^{13a}); oxo (=O), en la que el anillo está al menos parcialmente saturado; T³; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; o alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁴, que son iguales o diferentes;
- 45 R¹³, R^{13a}, R^{13b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁴, que son iguales o diferentes;
 R¹¹, R¹⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno; CN; C(O)OR¹⁵; OR¹⁵; C(O)R¹⁵; C(O)N(R¹⁵R^{15a}); S(O)₂N(R¹⁵R^{15a}); S(O)N(R¹⁵R^{15a}); S(O)₂R¹⁵; S(O)R¹⁵; N(R¹⁵)S(O)₂N(R^{15a}R^{15b}); SR¹⁵; N(R¹⁵R^{15a}); OC(O)R¹⁵; N(R¹⁵)C(O)R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)R^{15a}; N(R¹⁵)C(O)OR^{15a}; N(R¹⁵)C(O)N(R^{15a}R^{15b}); OC(O)N(R¹⁵R^{15a}); y T³;
- 50 R¹⁵, R^{15a}, R^{15b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; T³; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, que son iguales o diferentes;
- 55

T³ es fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterociclilo de 3 a 7 miembros, en la que T³ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶, que son iguales o diferentes;

R¹⁶ es halógeno; CN; C(O)OR¹⁷; OR¹⁷; C(O)R¹⁷; C(O)N(R¹⁷R^{17a}); S(O)₂N(R¹⁷R^{17a}); S(O)N(R¹⁷R^{17a}); S(O)₂R¹⁷; S(O)R¹⁷; N(R¹⁷)S(O)₂N(R^{17a}R^{17b}); SR¹⁷; N(R¹⁷R^{17a}); OC(O)R¹⁷; N(R¹⁷)C(O)R^{17a}; N(R¹⁷)S(O)₂R^{17a}; N(R¹⁷)S(O)R^{17a}; N(R¹⁷)C(O)OR^{17a}; N(R¹⁷)C(O)N(R^{17a}R^{17b}); OC(O)N(R¹⁷R^{17a}); oxo (=O), en la que el anillo está al menos parcialmente saturado; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; o alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

R¹⁷, R^{17a}, R^{17b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

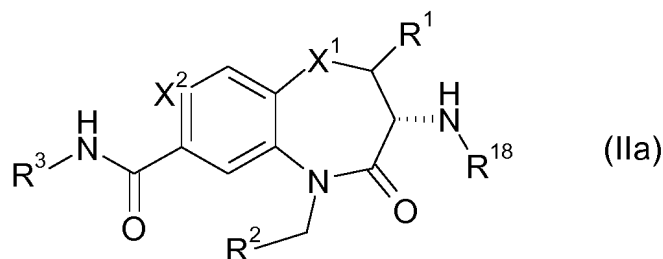
R⁴ es H; F; Cl; o N(CH₃)₂;

R¹⁸ es H; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; o alquinilo C₂₋₆; en la que alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁹, que son iguales o diferentes;

R¹⁹ es halógeno; CN; C(O)OR²⁰; OR²⁰; C(O)R²⁰; C(O)N(R²⁰R^{20a}); S(O)₂N(R²⁰R^{20a}); S(O)N(R²⁰R^{20a}); S(O)₂R²⁰; S(O)R²⁰; N(R²⁰)S(O)₂N(R^{20a}R^{20b}); SR²⁰; N(R²⁰R^{20a}); NO₂; OC(O)R²⁰; N(R²⁰)C(O)R^{20a}; N(R²⁰)SO₂R^{20a}; N(R²⁰)S(O)R^{20a}; N(R²⁰)C(O)N(R^{20a}R^{20b}); N(R²⁰)C(O)OR^{20a}; o OC(O)N(R²⁰R^{20a});

R²⁰, R^{20a}, R^{20b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IIa)



3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de la reivindicación 1 o 2, en el que R¹⁸ es H.

4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X¹ es S(O)₂.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es H.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X² es C(R⁴).

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R⁴ es H; F; o N(CH₃)₂, más preferentemente H; o F.

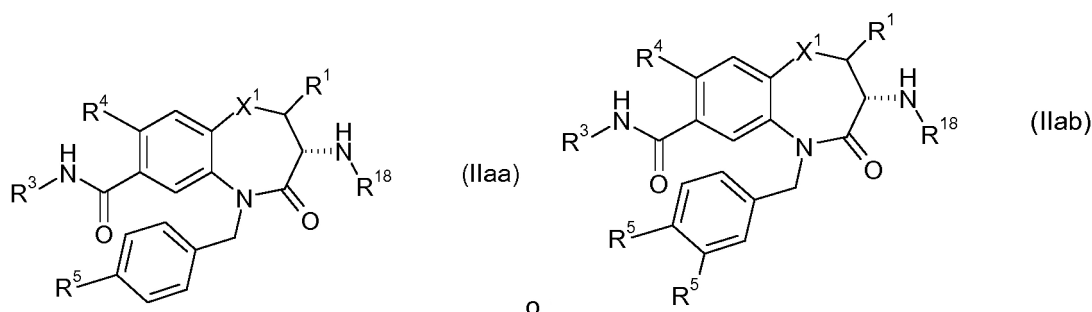
8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² es fenilo, heteociclilo aromático de 5 a 6 miembros o heterobicyclilo aromático de 9 a 11 miembros; preferentemente fenilo, piridilo, tiadiazolilo o quinolinilo; más preferentemente fenilo o piridilo; incluso más preferentemente fenilo; y en el que R² está opcionalmente sustituido con uno o dos R⁵, que son iguales o diferentes.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² está sustituido con uno o dos R⁵, que son iguales o diferentes.

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁵ es halógeno; CN; OR⁶; C(O)N(R⁶R^{6a}); T¹; o alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes, más preferentemente R⁵ es F; Cl; Br; CN; OCH₃; OCHF₂; OCF₃; C(O)NH₂; 1H-1,2,4-triazol-1-ilo; ciclopropilo; 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo; 1,2,3-tiadiazol-4-ilo; morfolin-4-ilo; *tert*-butilo; o CF₃, incluso más preferentemente R⁵ es F; Cl; CN; OCF₃; C(O)NH₂; 1H-1,2,4-triazol-1-ilo; ciclopropilo; 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo; 1,2,3-tiadiazol-4-ilo; morfolin-4-ilo; *tert*-butilo; o CF₃.

11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que T¹ es ciclopropilo; o heterociclilo de 3 a 7 miembros, en el que T¹ está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R² en la fórmula (I) se selecciona para dar la fórmula (IIaa) o (IIab)



13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^{3a} es T²; alquilo C₁₋₁₂; alqueno C₂₋₁₂ sin sustituir; o alquino C₂₋₁₂ sin sustituir, en el que el alquilo C₁₋₁₂ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R⁹, que son iguales o diferentes, más preferentemente R^{3a} es T²; alquilo C₁₋₁₂; o alqueno C₂₋₁₂, en el que el alquilo C₁₋₁₂ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R⁹, que son iguales o diferentes, incluso más preferentemente R^{3a} es T²; CH₂T²; CH₂CH₂T²; C(CH₃)T²; alquilo C₁₋₁₂ sin sustituir; alqueno C₂₋₁₂ sin sustituir; alquilo C₁₋₁₂ que está sustituido con OR¹⁰; N(R¹⁰)C(O)R^{10a}; alquilo C₁₋₁₂; o CF₃.

14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que T² es fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterociclico de 3 a 7 miembros, en la que T² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹², que son iguales o diferentes.

15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que T² está sin sustituir o sustituido con uno o dos R¹², que son iguales o diferentes.

16. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R¹² es halógeno; OR¹³; T³ sin sustituir; T³ que está sustituido con alquilo C₁₋₆ sin sustituir; o alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

17. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que en la fórmula (I) X¹, X², R¹, R², R³, R¹⁸ se seleccionan para dar:

(3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1λ⁶,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-*terc*-butilfenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-5-[(4-*terc*-butilfenil)metil]-4-oxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-bencil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-(oxan-4-il)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-4-oxo-5-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-[[4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

N-(3-[[[(3R)-3-amino-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-il]formamido]propil]-2,2-dimetilpropanamida);

(3R)-3-amino-N-butil-5-[[4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-8-fluoro-N-(oxan-4-il)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-8-fluoro-4-oxo-N-(propan-2-il)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-bencil-8-fluoro-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

(3R)-3-amino-N-metil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

- (3R)-3-amino-N-etil-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-([4-[(5-acetamidopentil)oxil]fenil]metil)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 5 (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-(2-metoxietil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-butil-5-[[4-cianofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 10 (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-(5-*terc*-butil-1,2-oxazol-3-il)-5-[[4-clorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-4-oxo-N-(piridin-3-il)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-[[4-fluorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 15 (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-(oxan-3-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 20 (3R)-3-amino-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-[[4-fluorofenil]metil]-4-oxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 25 (3R)-3-amino-N-[[4-fluorofenil]metil]-4-oxo-5-[[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-(4,4-difluorociclohexil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 30 (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-[(15)-1-(4-metoxifenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 35 (3R)-3-amino-N-[[4-fluorofenil]metil]-4-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-N-[[4-fluorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 40 (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-butil-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 45 (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-N-[[4-metoxifenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 50 (3R)-3-amino-5-[[4-fluorofenil]metil]-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-butil-4-oxo-5-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-butil-5-[[4-carbamoilfenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 55 (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 60 (2R,3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-2-metil-4-oxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[[4-clorofenil]metil]-8-fluoro-N'-(4-fluorofenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida;
- (3R)-3-amino-N'-butanoil-5-[[4-clorofenil]metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida;
- 65 (3R)-3-amino-N-butil-5-[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

- (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 5 (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-N-propoxi-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 10 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(2-metilpropoxi)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N'-(2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 15 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2-metilpropoxi)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3-metilbutan-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-(but-3-en-1-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 20 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N'-(2-metilpropil)-4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina-7-carbohidrazida;
- (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^4 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-butil-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 25 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 30 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-8-fluoro-N-(oxan-4-ilmetil)-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 35 (3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-fenoxi-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(2-metilpropoxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 40 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-fenoxi-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-({4-[(acetamidopentil)oxi]fenil}-metil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 45 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 50 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2-metilpropoxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-propoxi-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3-metilbutan-2-il)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 55 (3R)-3-amino-N-(but-3-en-1-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-ciclopropil-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 60 (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 65 (3R)-3-amino-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;

- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(ciclohexiloxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(ciclohexilmetoxi)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 5 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 10 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-(butan-2-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-*terc*-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 15 (3R)-3-amino-N-(*terc*-butoxi)-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(1-metilciclopropil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 20 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(1-metilciclobutil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2,2-dimetilciclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 25 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3,3-difluorociclobutil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-bencil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-heptil-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 30 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(3,3-difluorociclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 35 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-2-metil-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-hexadecil-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 40 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-(ciclopropilmetil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-2-metil-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 45 (3R)-3-amino-N-butil-8-fluoro-4-oxo-5-(quinolin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-butil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 50 N-(5-[[[(3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-7-[[[(4-metoxifenil)metil]carbamoil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]amino]pentil]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]amino)pentil]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-butil-1-[(4-clorofenil)metil]-2,5,5-trioxo-1H,2H,3H,4H-5 λ^6 -pirido[3,4-b][1,4]tiazepina-8-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-bencil-5-[(4-clorofenil)metil]-8-(dimetilamino)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 55 (3R)-3-amino-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-5-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (2R,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-2-metil-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 60 (3R)-3-amino-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-(2-metoxietil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- (3R)-3-amino-N-(2,2-difluorociclopropil)-5-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
- 65 (1S,3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[[4,4,4-trifluorobutil]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-

- benzotiazepin-1-*io*-1-olato;
 (1*R*,3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-4-oxo-7-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,5-benzotiazepin-1-*io*-1-olato;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-cianofenil)metil]-*N*-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-*N*-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-*N*-(4,4-difluorociclohexil)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-*N*-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-*N*-(3,3-difluorociclobutil)-8-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-*N*-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*-butil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*-bencil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*-butil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*-bencil-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-*N*-[2-(oxan-4-il)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-bencil-8-fluoro-1,1,4-trioxo-*N*-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-8-fluoro-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-*N*-[(oxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*-(3,3-difluorociclobutil)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-*N*-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-*N*-[(oxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*-(2,2-difluorociclopropil)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-*N*-(oxan-4-il)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-*N*-(3,3-difluorociclobutil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-*N*-[(1*S*)-3,3-difluorociclopentil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*-(3,3-difluorociclobutil)-5-[(2-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*-(3,3-difluorociclobutil)-5-[(3-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-*N*-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*,5-bis[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-bencil-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-*N*-(4,4-difluorociclohexil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-*N*-[(3*R*)-oxolan-3-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3*R*)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-*N*-[(oxolan-3-il)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-

- carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-ciclopropilfenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-5-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-5-[(4-metoxifenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-bencil-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-8-cloro-5-[(4-clorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-N-[(oxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(4-fluorooxan-4-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-1-(oxan-4-il)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-bencil-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-cianofenil)metil]-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-N-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-(but-3-in-1-il)-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(pent-4-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-8-cloro-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-[[4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-1,1,4-trioxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-bromofenil)metil]-N-(2,2-difluorociclopropil)-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida;
 (3R)-3-amino-5-[(4-clorofenil)metil]-N-[2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il]-1,1,4-trioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida; o
 (3R)-5-[(4-clorofenil)metil]-3-(etilamino)-8-fluoro-1,1,4-trioxo-N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 λ^6 ,5-benzotiazepina-7-carboxamida.

18. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o la composición farmacéutica de la reivindicación 18 para su uso en un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad neoplásica y/o infecciosa.

20. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 19, en el que la enfermedad neoplásica es cáncer.

21. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 19 o 20, en el que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica se administra en combinación con uno o más agentes estimulantes adicionales que activan células inmunitarias.

22. Un procedimiento *in vitro* o *ex vivo* para la producción de células inmunitarias activadas que comprende las etapas de:

- (i) proporcionar células inmunitarias;
- (ii) poner en contacto las células de la etapa (i) con:

- 5 (a) al menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y opcionalmente
- (b) uno o más agentes estimulantes adicionales que activan dichas células inmunitarias; y

- (iii) cultivar las células de la etapa (ii) en condiciones adecuadas para mantener la viabilidad de dichas células.

10 23. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, con la condición de que se excluya el siguiente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

