

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 729 305**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)
C07D 281/10 (2006.01)
C07C 317/06 (2006.01)
C07D 281/08 (2006.01)
C07C 13/24 (2006.01)
C07C 13/32 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2015 PCT/KR2015/009044**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16064082**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2015 E 15851901 (7)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3210977**

(54) Título: **Derivado de aminoalquilbenzotiazepina novedoso y uso del mismo**

(30) Prioridad:

**20.10.2014 KR 20140141869
19.05.2015 KR 20150069949**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2019

(73) Titular/es:

**CJ HEALTHCARE CORPORATION (100.0%)
330, Dongho-ro, Jing-gu
Seoul 04560, KR**

(72) Inventor/es:

**JUNG, WON-HYUK;
KIM, SEUNG IN;
JI, SEUNG HEE;
KO, DONG HYUN;
SONG, SEOG BEOM;
LEE, KEUN HO;
JUN, HYUNG JIN;
KIM, DONG KYU y
KIM, DONG HYUN**

(74) Agente/Representante:

PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén

ES 2 729 305 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

Derivado de aminoalquilbenzotiazepina novedoso y uso del mismo

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un derivado de aminoalquilbenzotiazepina novedoso o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a una composición farmacéutica para prevenir o tratar el estreñimiento que comprende el mismo como ingrediente activo.

[Técnica anterior]

10 El estreñimiento es una enfermedad digestiva común que tiene una tasa de prevalencia de aproximadamente 16 % en Corea. Ocurre con más frecuencia en las mujeres que en los hombres, y la tasa de prevalencia es mayor en las personas de edad, de 30 % a 40 %. Debido a la incomodidad y los graves efectos sobre la vida diaria, el estreñimiento se ha encuestado como la segunda razón más importante asociada con el absentismo laboral en los países occidentales, y se ha informado que algunos pacientes de estreñimiento experimentan un grave deterioro en su calidad de vida.

15 En la actualidad, los laxantes estimulantes y los ablandadores de heces son ampliamente usados para el tratamiento del estreñimiento. Los laxantes estimulantes previenen la absorción de agua en el intestino grueso y estimulan el movimiento del intestino grueso, y Senna™ y Bisacodyl™ son ampliamente usados. Además, los ablandadores de heces aumentan la absorción de agua por las heces al disminuir la tensión superficial de las heces, y es un ejemplo representativo Docusate™. Sin embargo, estos laxantes estimulantes y ablandadores de heces solo pueden proporcionar efectos temporales y puede desarrollarse resistencia, por lo que no se recomiendan para uso a largo plazo.

20 Al mismo tiempo, el ácido biliar se produce a partir del colesterol en el hígado, se almacena en la vesícula biliar y se excreta en el intestino delgado para ayudar a la digestión de nutrientes tales como los lípidos y las vitaminas después de las comidas. Aproximadamente el 90 % del ácido biliar se reabsorbe en el hígado mientras se transporta a la parte inferior del intestino delgado. La inhibición de la reabsorción del ácido biliar por un fármaco hace que el ácido biliar se mueva hacia el intestino grueso, e induce la promoción de la secreción de agua dentro del intestino grueso y el movimiento intestinal en el mismo, por lo que es útil para la prevención y el tratamiento del estreñimiento (American Journal of Gastroenterology, 2011, 106: 2154-2163).

Los derivados de benzotiazepina también se describen en los documentos US2004/254160 y US2006/083790.

[Divulgación]

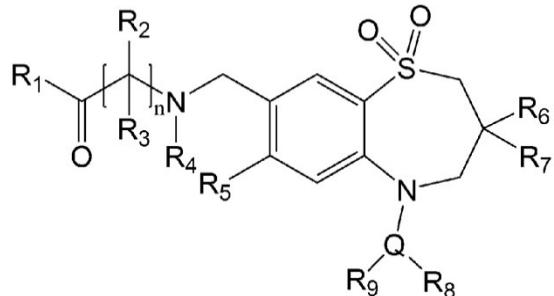
30 **[Problema técnico]**

Los presentes inventores, mientras se esforzaban por desarrollar un nuevo compuesto para usar para la prevención y el tratamiento del estreñimiento, descubrieron que una serie de derivados de aminoalquilbenzotiazepina pueden inhibir eficazmente la reabsorción del ácido biliar y, por lo tanto, son útiles para la prevención y tratamiento del estreñimiento, completando así la presente invención.

35 **[Solución técnica]**

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula 1 a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en la que

40 R₁ es hidroxi, carboxi, o hidroxisulfonil(alquilo C₁₋₄);

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxi(alquilo C₁₋₄), carbamoil(alquilo C₁₋₄), carboxi, carboxi(alquilo C₁₋₄), (heteroaril C₅₋₁₀) (alquilo C₁₋₄) o (aril C₅₋₁₀)(alquilo C₁₋₄) o R₂ y R₃, tomados junto con el respectivo átomo de carbono al que están enlazados, forman cicloalquileno C₃₋₇;

R₄ es hidrógeno o carboxi(alquilo C₁₋₄);

5 R₅ es hidrógeno, halógeno, (alquil C₁₋₄)tio, (alquil C₁₋₄)amino o di (alquil C₁₋₄)amino;

R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆;

10 R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno, nitrógeno, ciano, amino, (alquil C₁₋₄)amino, di(alquil C₁₋₄)amino, acetamido, formilo, alcanoílo C₁₋₄, carboxi, carbamoílo, (alquil C₁₋₄)carbamooílo, di(alquil C₁₋₄)carbamooílo, carbamoiloxi, (alquil C₁₋₄)carbamaoiloxi, di(alquil C₁₋₄)carbamaoiloxi, (alquil C₁₋₄)sulfoniloxi, sulfamoiloxi, (alquil C₁₋₄)sulfamoiloxi o di(alquil C₁₋₄)sulfamoiloxi;

Q es arilo C₅₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀; y

n es un número entero de 0 a 3.

Preferiblemente, en la Fórmula 1 anterior,

R₁ es hidroxi, carboxi, o hidroxisulfonil(alquilo C₁₋₄);

15 R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxi(alquilo C₁₋₄), carbamoil(alquilo C₁₋₄), carboxi, carboxi(alquilo C₁₋₄) o (heteroaril C₅₋₁₀)(alquilo C₁₋₄) o R₂ y R₃, tomados junto con el respectivo átomo de carbono al que están enlazados, forman cicloalquileno C₃₋₇;

R₄ es hidrógeno o carboxi(alquilo C₁₋₄);

R₅ es (alquil C₁₋₄)tio;

20 R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆;

R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, halógeno o alcoxi C₁₋₄;

Q es arilo C₅₋₁₀; y

n es un número entero de 0 a 3.

Preferiblemente, en la Fórmula 1 anterior, R₁ puede ser hidroxi, carboxi, o hidroxisulfonilmetilo.

25 Preferiblemente, en la Fórmula 1 anterior, R₂ y R₃ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, carboxi, metilo, isobutilo, carbamoilmelilo, carboximetilo, carboxietilo, hidroximetilo, imidazolilmelilo, indolilmelilo o etilo, o R₂ y R₃ tomados junto con el respectivo átomo de carbono al que están enlazados, pueden formar ciclopripeno.

Preferiblemente, en la Fórmula 1 anterior, R₄ puede ser hidrógeno, carboximetilo o carboxietilo.

Preferiblemente, en la Fórmula 1 anterior, R₅ puede ser metiltio, etiltio, o dimetilamino.

30 Preferiblemente, en la Fórmula 1 anterior, R₆ y R₇ pueden ser ambos butilo o ambos etilo.

Preferiblemente, en la Fórmula 1 anterior, R₈ y R₉ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, metoxi, metilo, etilo, fluoro, cloro, nitrógeno, ciano, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, acetilo, carboxi, carbamoílo, metilcarbamooílo, dimetilcarbamooílo, carbamoiloxi, metilcarbamaoiloxi, dimetilcarbamaoiloxi, metilsulfoniloxi, sulfamoiloxi, metilsulfamoiloxi o dimetilsulfamoiloxi.

35 Preferiblemente, en la Fórmula 1 anterior, Q puede ser fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiofenilo. Según la Fórmula 1 anterior, Q puede ser fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiofenilo, que están sustituidos con R₈ y R₉. En la Q anterior, las posiciones de los sustituyentes, R₈ y R₉, no están determinadas, pero pueden localizarse en átomos mutuamente diferentes, y el hidrógeno puede estar unido a posiciones distintas de estas posiciones. Por consiguiente, cuando tanto R₈ como R₉ son hidrógeno, Q puede hacer referencia a fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o tiofenilo, que no están sustituidos.

Más preferiblemente, el compuesto puede ser:

1) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)methyl)amino)acético;

45 2) ácido 3-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)methyl)amino)propanoico;

- 3) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)succínico;
- 4) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino) propanoico;
- 5) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)pentanodoico;
- 6) ácido 4-amino-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-4-oxobutanoico;
- 10) ácido (R)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico;
- 8) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-metilpropanoico;
- 9) ácido (R)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico;
- 15) ácido (R)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-(1H-indol-2-il)propanoico;
- 11) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-4-metilpentanoico;
- 20) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)pentanodoico;
- 13) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-hidroxipropanoico;
- 14) ácido 3-((carboximetil)((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico;
- 25) ácido 3-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)pentanodoico;
- 16) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoacético;
- 30) ácido 1-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)ciclopropanocarboxílico;
- 18) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoetanosulfónico;
- 19) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(4-metoxifenil) -7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
- 35) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(4-hidroxifenil) -7-metiltio-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
- 21) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(3-metoxifenil) -7-metiltio-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
- 40) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil) -7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
- 23) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(3-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
- 24) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
- 45) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(4-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoetanosulfónico;

26) ácido 1-(((3,3-dibutil-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)ciclopropanocarboxílico;

27) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoacético;

5 28) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico;

29) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-hidroxipropanoico y

10 30) ácido 1-(((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)ciclopropanocarboxílico.

Además, el compuesto de la presente invención puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Para la sal, pueden ser útiles las sales de adición de ácido formadas por ácidos libres farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a cualquier sal de adición orgánica o inorgánica de los compuestos anteriores, que tiene una concentración para exhibir una acción eficaz, siendo relativamente no tóxica e inofensiva para los pacientes, y cuyos efectos adversos resultantes de la sal no deterioran los efectos ventajosos de los compuestos representados por la Fórmula 1.

Las sales de adición de ácido se pueden preparar por un procedimiento convencional, por ejemplo, disolviendo los compuestos en una cantidad en exceso de solución ácida acuosa, seguido de precipitación de la sal en un disolvente orgánico miscible con agua, por ejemplo, metanol, etanol, acetona o acetonitrilo. Se calienta una cantidad equimolar de un compuesto y el ácido o alcohol (por ejemplo, glicolmonometiléter) en agua y se seca entonces la mezcla por evaporación, o la sal precipitada puede someterse a filtración por succión.

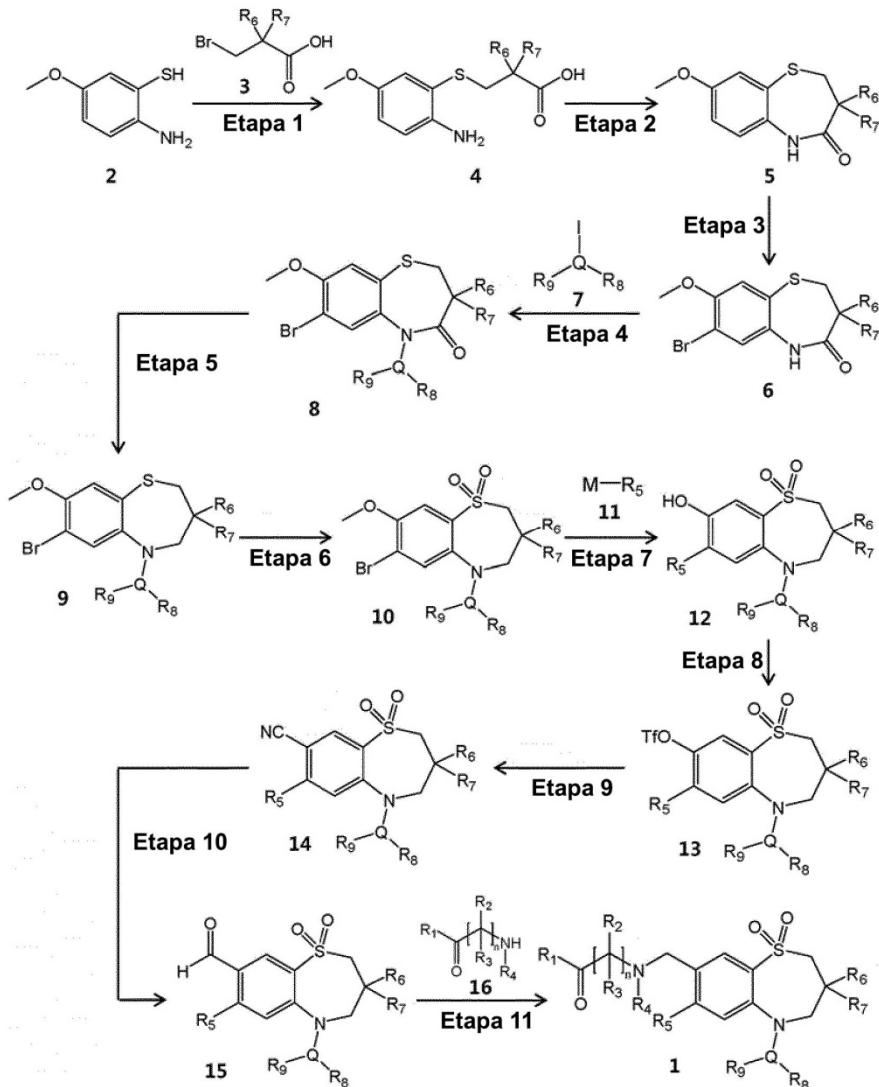
Adicionalmente, se puede preparar una sal metálica farmacéuticamente aceptable usando una base. Se pueden preparar sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, disolviendo el compuesto en una cantidad en exceso de solución de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrando las sales de compuestos no disolventes, evaporando y secando el filtrado.

La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, puede incluir una sal del grupo ácido o básico que puede estar presente en el compuesto de Fórmula 1, y puede prepararse mediante un procedimiento de preparación de sales conocido en la técnica.

30 Además, los compuestos de la presente invención tienen un centro de carbono asimétrico en la estructura original y el grupo sustituyente de la misma, por lo que pueden estar presentes como isómeros R o S, racematos, mezclas de estereoisómeros y estereoisómeros individuales, y todos estos isómeros y mezclas de los mismos pertenecen al alcance de la presente invención.

35 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de aminoalcoxibencenotiol y ácido 3-bromo-2-(mono o di)alquilpropanoico mediante una serie de reacciones que se muestran en el Esquema de reacción 1 a continuación. Sin embargo, el Esquema de reacción que se muestra a continuación es solo un procedimiento con fines ilustrativos, pero el procedimiento de preparación de los compuestos de la presente invención no se limita al mismo, y cualquier procedimiento conocido en la técnica se puede usar o ajustar de manera apropiada para su uso.

[Esquema de reacción 1]



Los sustituyentes en el Esquema de reacción anterior son los mismos que se definieron anteriormente.

Específicamente, la Etapa 1 se refiere a la preparación de un compuesto representado por la Fórmula 4 haciendo reaccionar aminoalcoxibencenotiol (por ejemplo, aminometoxibenzenotiol), que es un compuesto representado por la Fórmula 2, y un derivado de ácido 3-bromo-2-(mono o di)alquilpropanoico (por ejemplo, ácido 3-bromo-2,2-dibutilpropanoico, también conocido como 2-butilhexanoato de 2-bromometilo), que es un compuesto representado por la Fórmula 3. Preferiblemente, la reacción en la Etapa 1 se puede realizar en presencia de hidróxido de potasio, y el agua se puede usar como disolvente, pero no se limita al mismo.

La Etapa 2 se refiere a la ciclación para formar benzotiazepina, en la que se prepara un derivado de 3,3-dialquil-8-alcoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4 (5H)-ona representado por la Fórmula 5 haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula 4, preparado en la Etapa 1, con HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metylén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio). Preferiblemente, el diclorometano se puede usar como disolvente para la Etapa 2, pero no se limita al mismo.

La etapa 3 se refiere a la introducción de un grupo bromo como grupo sustituyente reactivo, en el que se prepara un derivado de 7-bromo-3,3-dialquil-8-alcoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona representado por la Fórmula 6 haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula 5, preparado en la Etapa 2, con N-bromosuccinimida. Preferiblemente, el diclorometano se puede usar como disolvente para la Etapa 3, pero no se limita al mismo. Puede usarse N-halogenosuccinimida que incluye otros átomos de halógeno en lugar de N-bromosuccinimida. Para el átomo de halógeno, puede usarse sin limitación uno cualquiera que pueda proporcionar un sustituyente capaz de exhibir suficiente reactividad en una reacción de sustitución posterior.

La Etapa 4 se refiere a la introducción de un grupo sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo de tiazepina, lo que se puede conseguir haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula 6, preparado en la

Etapa 3, con un compuesto yodado representado por la Fórmula 7. Preferiblemente, la reacción de la Etapa 4 se puede realizar en presencia de Cul, y puede usarse xileno como un disolvente, pero no se limita al mismo.

La Etapa 5 se refiere a la retirada de un grupo cetona en el anillo de tiazepina mediante una reacción de reducción, y puede usarse LiAlH₄ como agente reductor, pero no se limita al mismo, y se puede usar in limitación cualquier agente reductor capaz de convertir -(C=O)- en -CH₂- al reducir selectivamente el grupo cetona en el anillo de tiazepina. Preferiblemente, se puede usar éter dietílico como disolvente para la Etapa 5, pero no se limita al mismo.

La Etapa 6 se refiere a la preparación de un derivado de dióxido de tiazepina por oxidación con tetróxido de osmio, y preferiblemente se puede usar un disolvente mixto de tetrahidrofurano y t-butanol como disolvente para la Etapa 6, pero no se limita al mismo.

La Etapa 7 se refiere a la conversión del grupo alcoxi en un anillo bencénico en un grupo hidroxilo mientras se introduce un grupo sustituyente R₅ en la posición en la que se sustituye un halógeno reactivo por una reacción de sustitución, y se puede usar una sal metálica, por ejemplo, una sal de metal alcalino (M-R₅; M es un metal alcalino) del grupo sustituyente que se va a introducir, como reactivo para la reacción de sustitución. Preferiblemente, se puede usar dimetilformamida (DMF) como disolvente para la Etapa 7, pero no se limita a la misma.

La Etapa 8 se refiere a la conversión del grupo hidroxi en un anillo bencénico en trifluorometanosulfonato (triflato; OTf), que es un buen grupo saliente, y el anhídrido trifluorometanosulfónico (TFO₂) se puede usar como reactante para la introducción de OTf. Preferiblemente, se puede usar diclorometano como disolvente para la Etapa 8, pero no se limita al mismo.

La Etapa 9 se refiere a la introducción de un grupo ciano como precursor de un grupo aminometilo, en el que un grupo OTf se sustituye con un grupo CN haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula 13, al que se introduce el grupo OTf y se prepara en la Etapa 8, con cianuro de zinc. Preferiblemente, la reacción de la Etapa 9 se puede realizar en presencia de paladio, y se puede usar dimetilformamida como un disolvente, pero no se limita a la misma.

La Etapa 10 se refiere a la conversión de un grupo ciano en un grupo formilo haciendo reaccionar el compuesto en el que se introduce el grupo ciano en la Etapa 9 con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). Preferiblemente, se puede usar diclorometano como disolvente para la Etapa 10, pero no se limita al mismo.

La Etapa 11 se refiere a la obtención de un compuesto del título por una reacción de condensación entre un compuesto representado por la Fórmula 15, preparado en la Etapa 10, y un derivado de amina. Preferiblemente, la reacción en la Etapa 11 se puede realizar en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio (NaB(OAc)₃H), y se puede usar dicloroetano como disolvente, pero no se limita al mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar el estreñimiento que comprende el compuesto representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Como se usa en el presente documento, el término "prevención" hace referencia a cualquier acción que dé como resultado la supresión o el retraso de la aparición, difusión y recurrencia del estreñimiento debido a la administración de la composición farmacéutica según la presente invención, y el término "tratamiento" hace referencia a cualquier acción que dé como resultado la mejora de los síntomas de la enfermedad o enfermedades o la alteración beneficiosa por la administración de la composición según la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender el compuesto representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y también puede comprender además un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición de la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, el término "cantidad farmacéuticamente eficaz" hace referencia a una cantidad suficiente para el tratamiento de enfermedades con una relación de beneficio/riesgo razonable aplicable a un tratamiento médico sin causar ningún efecto adverso, y el término "administración" hace referencia a la introducción de una sustancia predeterminada en un paciente por un cierto procedimiento adecuado.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz", que se usaba en combinación con ingredientes activos, hace referencia a la cantidad de derivados de aminoalquilbenzotiazepina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son eficaces para la prevención o tratamiento de la enfermedad o enfermedades en cuestión.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además otro u otros fármacos conocidos usados de manera convencional para prevenir o tratar la enfermedad o enfermedades, además de los

derivados de aminoalquilbenzotiazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingrediente o ingredientes activos, dependiendo de la enfermedad o enfermedades para prevenir o tratar.

[Efectos ventajosos]

5 Los derivados de aminoalquilbenzotiazepina novedosas de la presente invención pueden inhibir la reabsorción del ácido biliar y, por tanto, permitir que el ácido biliar se mueva hacia al intestino grueso, lo que induce la secreción de agua dentro del intestino grueso y promueve el movimiento del intestino grueso. Estos resultados indican que los compuestos de la presente invención se pueden usar eficazmente para tratar y prevenir el estreñimiento.

[Mejor modo]

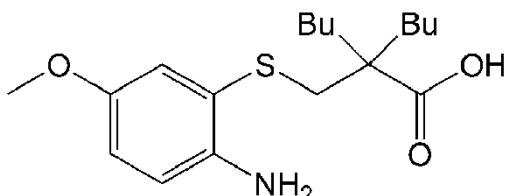
10 A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos.

Se han conocido diversos procedimientos para sintetizar los materiales de partida para sintetizar los compuestos de la presente invención, y si están disponibles en el mercado, los materiales de partida se pueden adquirir a los proveedores. Los ejemplos de suministradores de reactivos incluyen Sigma-Aldrich, TCI, Wako, Kanto, 15 Fluorchem, Acros, Alfa, Fluka y Dae-Jung, pero no se limitan a los mismos. Adicionalmente, todos los materiales en el mercado comercial se usaron sin purificación adicional, a menos que se especifique lo contrario.

En primer lugar, los compuestos usados para síntesis en los Ejemplos se prepararon como se describe en los Ejemplos de preparación. Los Ejemplos de preparación son realizaciones ejemplares del Esquema de reacción 1, y pueden ajustarse de manera apropiada correspondientemente a las estructuras de los compuestos en los 20 Ejemplos.

Ejemplo de preparación 1: Preparación de 1,1-dióxido de 3,3-dibutil-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-carbaldehído

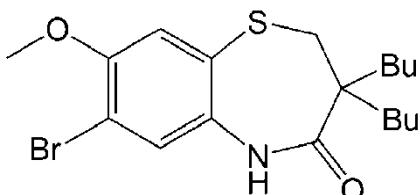
Etapa 1) Preparación del ácido 2-((2-amino-5-metoxifenil)tio)metil-2-butilhexanoico



25 Se añadió 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (25 g, 139,7 mmol) a 250 ml de hidróxido de potasio al 30 % y se agitó a 140 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se comprobó con TLC para confirmar la formación de 2-amino-5-metoxibencenotiol, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió entonces 2-butilhexanoato de 2-bromometilo (44,6 g, 167,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 17 horas. Se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y diclorometano la misma, se agitó durante 10 minutos, se

30 extrajo la capa de diclorometano, y este proceso completo se repitió tres veces. La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y entonces se concentró. El compuesto concentrado así obtenido se cargó con t-butilmetyléter y solución de HCl 6 N para extraer una capa de éster y se concentró entonces de nuevo. El compuesto concentrado era un sólido marrón y se añadió hexano al mismo, se agitó y se filtró para obtener 25 g de un sólido color marfil con un rendimiento del 51 %.

35 Etapa 2) Preparación de 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona



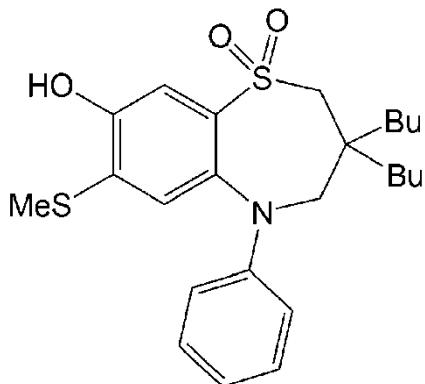
40 Se añadió ácido 2-((2-amino-5-metoxifenil)tio)metil-2-butilhexanoico (25 g, 71,78 mmol) obtenido en la Etapa 1) a 900 ml de diclorometano y se enfrió a -40 °C. Cuando la temperatura alcanzó -40 °C, se añadió lentamente al mismo hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (41 g, 107,68 mmol; HATU) y se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió lentamente entonces gota a gota diisopropilamina (58,15 ml, 358,9 mmol) al mismo. Una vez completada la adición de diisopropilamina, la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo la capa de diclorometano, y este proceso completo se repitió tres veces. La capa de diclorometano extraída se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró entonces para obtener 23 g de 3,3-dibutil-8-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona. El compuesto así obtenido se cargó con 480 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. Al enfriar, se añadió lentamente N-bromosuccinimida (14,51 g, 81,54 mmol) al mismo y se agitó durante aproximadamente 4 horas. Se añadió entonces una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo

5 la capa de diclorometano. La capa de diclorometano extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto concentrado se cargó con 200 ml de una mezcla de hexano y acetato de etilo (hexano:acetato de etilo= 30: 1) y se cargó además con 200 ml de hexano mientras se agitaba, y el sólido resultante se filtró para obtener 14 g de 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona como compuesto del título, con un rendimiento del 50 %.

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 6,99 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J= 8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,18-1,30 (m, 8H), 0,87 (t, J= 6,8 Hz, 6H).

Etapa 3) Preparación de dióxido de 3,3-dibutil-8-hidroxi-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepina



15 Se cargó 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona (5,77 g, 14,44 mmol) obtenida en la Etapa 2) con yodobenceno (50 ml), yoduro de cobre (0,55 g, 2,89 mmol), carbonato de potasio (4 g, 28,9 mmol) y tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (0,5 ml, 1,44 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos y se mantuvo a refluo a 190 °C durante 17 horas. El producto resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con sílice y se lavó con hexano para retirar el yodobenceno. El compuesto capturado con sílice se eluyó con acetato de etilo y diclorometano, y la solución recuperada se concentró para obtener 5,8 g de 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona. Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,4 g, 36,88 mmol) a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se secó a vacío. Se añadió éter dietílico (150 ml) al mismo, se enfrió a -10 °C y se añadió lentamente gota a gota sulfato anhidro (1 ml, 18,44 mmol) al mismo. Se disolvió la 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-5-fenil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona así obtenida en éter dietílico y se añadió gota a gota al matraz de reacción. El producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se cargó con una solución saturada de cloruro de amonio para extraer la capa de éter dietílico. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para obtener 5 g de 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepina. El compuesto así obtenido (5 g, 10,98 mmol) se cargó con 75 ml de un disolvente mixto (tetrahidrofurano:t-butanol= 1: 1), tetróxido de osmio (0,07 g, 0,27 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (3,96 g, 32,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y diclorometano al mismo para extraer la capa de diclorometano, y el extracto se concentró para obtener 3,55 g de dióxido de 7-bromo-3,3-dibutil-8-metoxi-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepina como un sólido color marfil. El compuesto así obtenido (3,55 g, 7,18 mmol) se cargó con dimetilformamida (100 ml), tiometóxido de sodio (5,032 g, 71,79 mmol) y borohidruro de sodio (5,43 g, 143,6 mmol) y se agitó a 60 °C durante 15 horas. Se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y t-butilmetiléter para extraer la capa de éter, y ésta se concentró. El compuesto concentrado se cargó con hexano y el sólido se filtró para obtener 2,7 g de dióxido de 3,3-dibutil-8-hidroxi-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepina, con un rendimiento del 84 %.

20

25

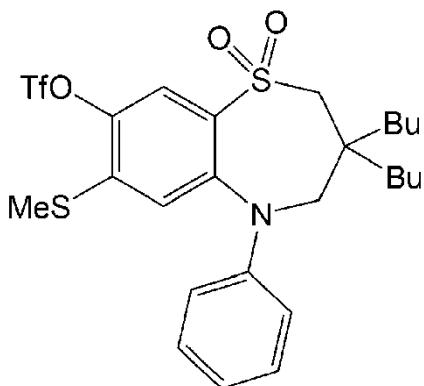
30

35

40

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (s, 1H), 7,16 (t, J= 8 Hz, 2H), 6,92 (d, J= 8 Hz, 2H), 6,84 (t, J= 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,28-1,44 (m, 4H), 1,97-1,19 (m, 8H), 0,74 (t, J= 6,8 Hz).

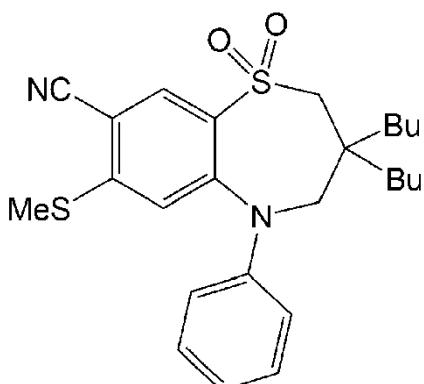
Etapa 4) Preparación de trifluorometanosulfonato de 3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-ilo



Se cargó dióxido de 3,3-dibutil-8-hidroxi-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepina (2,7 g, 5,98 mmol) obtenido en la Etapa 3) con diclorometano (30 ml) y piridina (0,63 ml, 7,77 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente gota a gota al mismo anhídrido trifluorometanosulfónico (1,3 ml, 7,77 mmol) y se agitó a

- 5 temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio para extraer la capa de diclorometano y se secó entonces sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró. El resultado se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un disolvente mixto (hexano:acetato de etilo= 8:1). Como resultado, se obtuvieron 2,96 g de trifluorometanosulfonato de 3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepina-8-ilo, con un rendimiento del 86%.
- 10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,39 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,48-1,85 (m, 2H), 1,35-1,42 (m, 2H), 1,01-1,20 (m, 8H), 0,74 (t, J= 6,8 Hz).

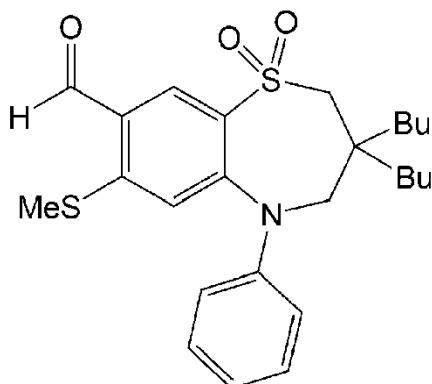
Etapa 5) Preparación de dióxido de 3,3-dibutil-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-carbonitrilo



- 15 Se cargó trifluorometanosulfonato de 3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-ilo (2,96 g, 5,12 mmol) obtenido en la Etapa 4) con dimetilformamida (60 ml), polvo de zinc (0,034 g, 0,512 mmol), cianuro de zinc (0,66 g, 5,632 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,47 g, 0,51 mmol) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,34 g, 0,614 mmol) y se agitó a 80°C durante 20 horas. El producto resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para extraer la capa de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró. El compuesto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un disolvente mixto (hexano: acetato de etilo= 6: 1) para obtener 1 g del compuesto del título, con un rendimiento del 50 %.

- 20 25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,45 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,24 a 7,31 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,26-1,58 (m, 4H), 0,83-1,19 (m, 8H), 0,74 (t, J= 6,8 Hz).

Etapa 6) Preparación de dióxido de 3,3-dibutil-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepina-8-carbaldehído

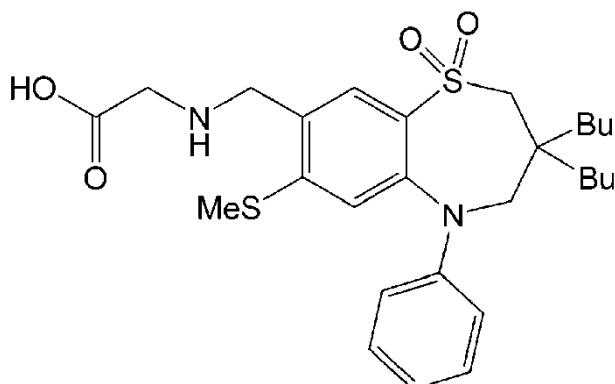


Se cargó dióxido de 3,3-dibutil-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-carbonitrilo (1 g, 2,1 mmol) obtenido en la Etapa 5) con diclorometano, se enfrió a 0 °C, y se añadieron lentamente gota a gota al mismo 5 ml de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). El resultado se calentó a temperatura ambiente y se agitó

5 durante 1 hora. Se enfrió entonces de nuevo el producto resultante a 0 °C, se cargó con agua destilada, acetato de etilo y tartrato de sodio y potasio y se agitó durante 30 minutos. Después de extraer la capa de acetato de etilo, se secó ésta sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto concentrado se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un disolvente mixto (hexano:acetato de etilo= 4: 1) para obtener 600 mg del compuesto del título, con un rendimiento del 63 %.

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,46 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,26 a 7,30 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 0,88-1,40 (m, 12H), 0,77 (t, J= 6,8 Hz).

Ejemplo 1: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutyl-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)aminoacético

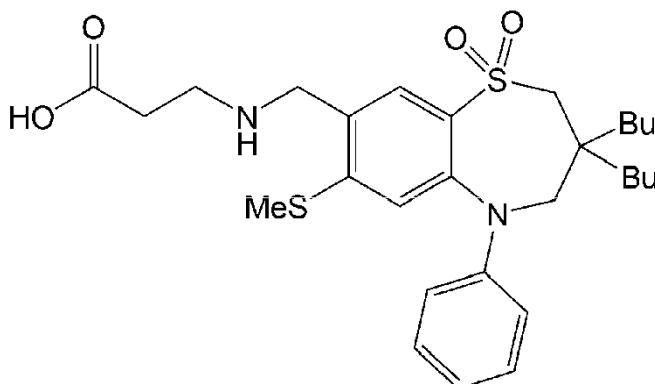


15 Se añadió dióxido de 3,3-dibutil-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-carbaldehído (31 mg, 0,067 mmol), obtenido en el Ejemplo de preparación 1, a 2 ml de dicloroetano, se añadió al mismo clorhidrato de éster metílico de etilglicina (11 mg, 0,088 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0,131 mmol) al mismo y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Una vez completada la reacción, se realizó una extracción añadiendo diclorometano y agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El filtrado se purificó con PTLC (diclorometano:metanol= 50: 1) para obtener 20,5 mg de 2-((3,3-dibutyl-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)aminoacetato de etilo, con un rendimiento del 57 %.

20 Se añadió el compuesto así obtenido (20,5 mg, 0,038 mmol) a 3 ml de una solución mixta (tetrahidrofurano:metanol:agua destilada= 1: 1: 1), se cargó con hidróxido de litio (16 mg, 0,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron acetato de etilo y HCl 1 N para la extracción y se secó el extracto sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El filtrado se purificó con PTLC (diclorometano:metanol= 20: 1) para obtener 10 mg de ácido 2-((3,3-dibutyl-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)aminoacético como compuesto del título (rendimiento: 44 %).

25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,34 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,24 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,12 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,73-3,93 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,33-1,39 (m, 2H), 1,08-1,15 (m, 4H), 1,00-1,03 (m, 4H), 0,78 (t, J= 6,8 Hz, 6H).

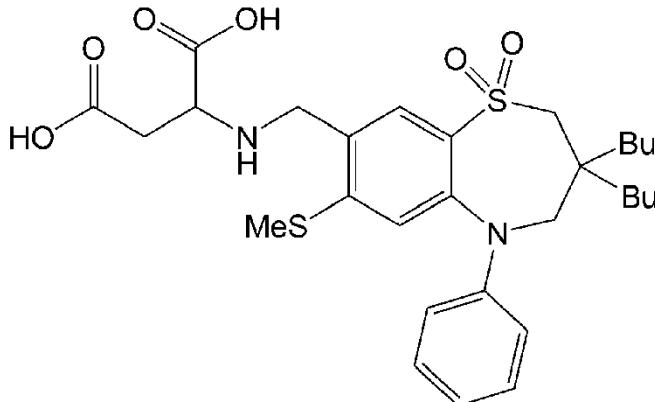
Ejemplo 2: Preparación de ácido 3-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico



5 El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-aminopropanoato de etilo como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 65 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,17-6,97 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,93 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,60-1,46 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H), 1,14-0,99 (m, 8H), 0,81-0,74 (m, 6H).

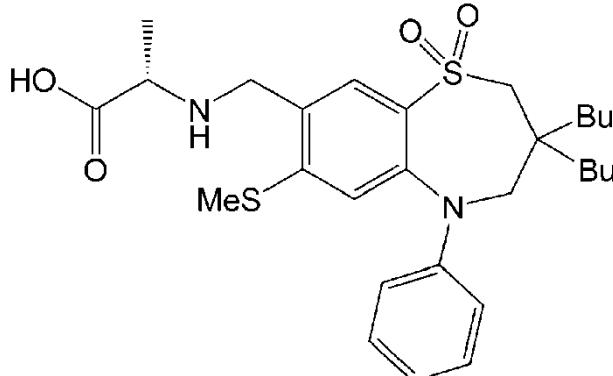
10 **Ejemplo 3: Preparación de ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)succínico**



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó aspartato de dietilo como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 52 %).

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,34 (s, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,62-4,35 (m, 2H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,50-3,10 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 1,66-1,35 (m, 4H), 1,22-0,89 (m, 8H), 0,75 (s, 6H).

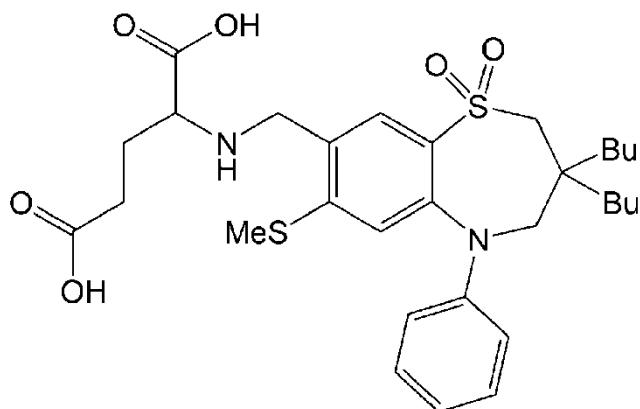
Ejemplo 4: Preparación de ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó éster de dietilalanina como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 61 %).

5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,52-1,42 (m, 5H), 1,41-1,25 (m, 2H), 1,24-0,92 (m, 8H), 0,88-0,65 (m, 6H).

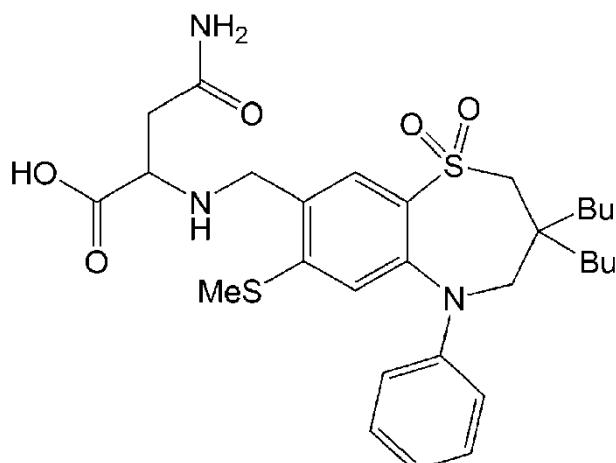
Ejemplo 5: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)pentanodioico



10 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó éster de dietilglutamina como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 36 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,19-7,18 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,97 (d, J= 14 Hz, 1H), 4,17 (d, J= 15,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 1,21-0,96 (m, 8H), 0,82 -0,76 (m, 6H).

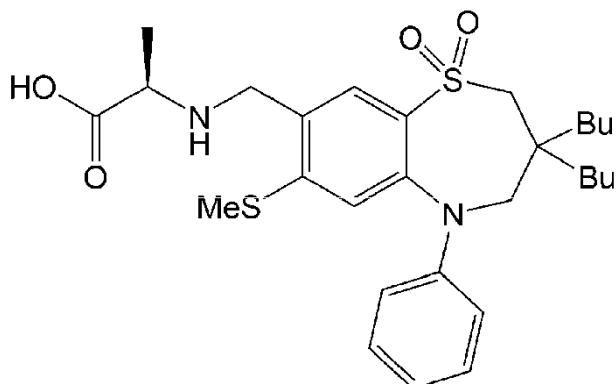
Ejemplo 6: Preparación de ácido 4-amino-2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-4-oxobutanoico



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó éster de dietilarginina como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 23 %).

EM: 576,25 [M+H]⁺.

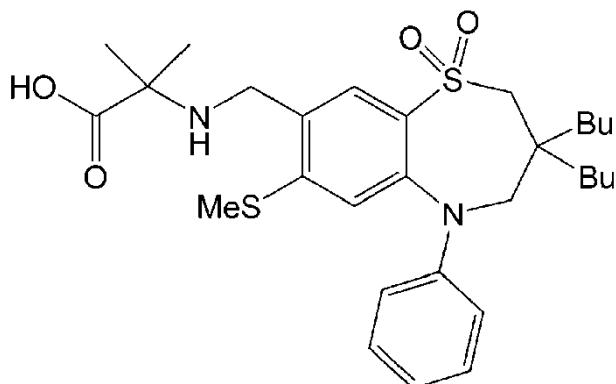
Ejemplo 7: Preparación de ácido (R)-2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó éster de dietilalanina como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 56 %).

5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,08-7,10 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 4,3-7,9 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,89-2,99 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,29-1,36 (m, 2H), 1,18-1,23 (m, 2H), 0,81-1,08 (m, 8H), 0,69-0,7 (m, 6H).

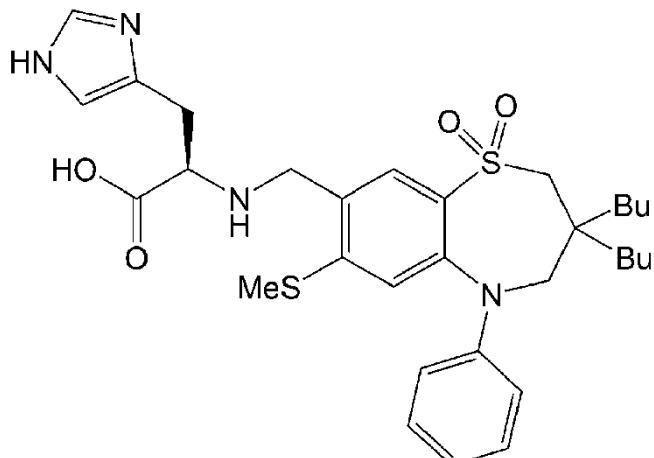
Ejemplo 8: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-metilpropanoico



10 El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-amino-2-metilpropanoato de etilo como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 57 %).

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,33 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,17- 7,18 (m, 2H), 7,11-7,12 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,25-1,34 (m, 4H), 0,85-1,14 (m, 8H), 0,76 (t, J= 6,8 Hz, 6H).

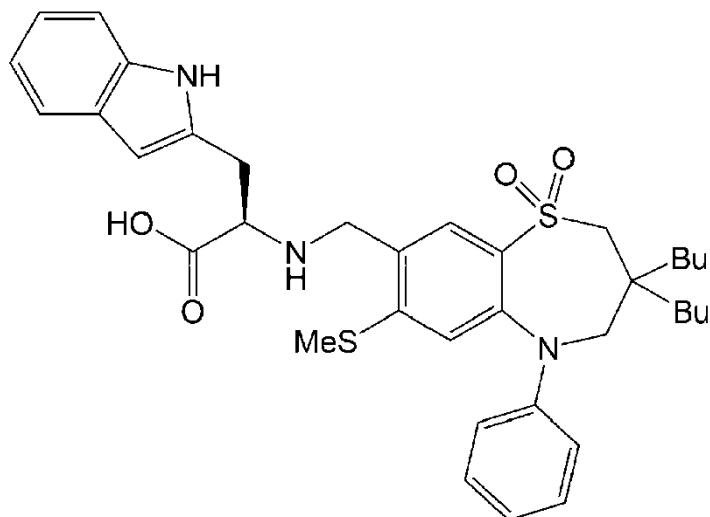
Ejemplo 9: Preparación de ácido (R)-2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico



El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó éster de etilhistidina como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 43 %).

5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,4-7,11 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,41-4,11 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,94-2,98 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,27-1,43 (m, 4H), 0,82-1,10 (m, 8H), 0,71 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

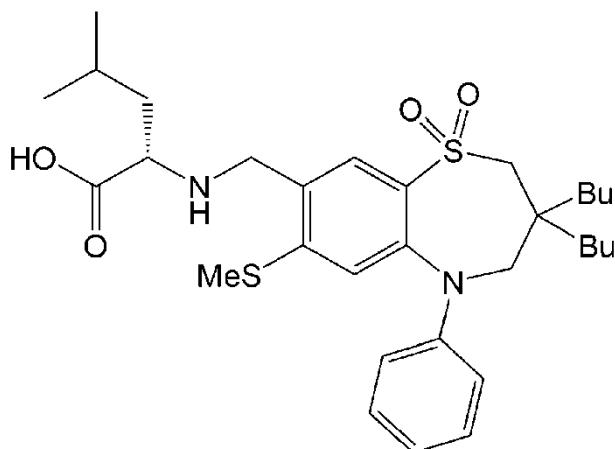
Ejemplo 10: Preparación de ácido (R)-2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-(1H-indol-2-il)propanoico



10 El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó éster de etiltriptófano como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 37 %).

EM: 648,29 [M+H]⁺.

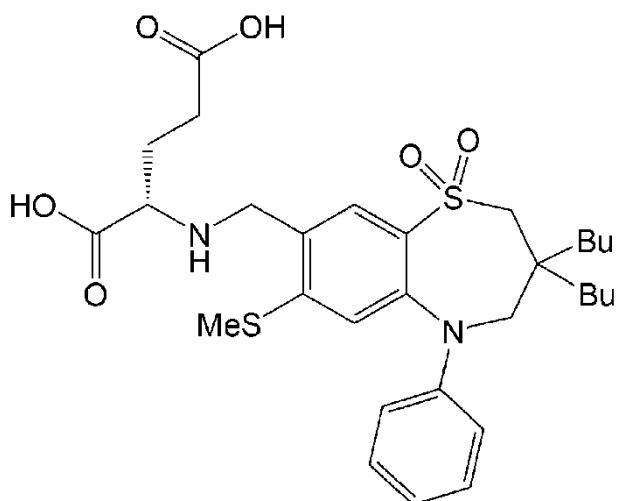
Ejemplo 11: Preparación de ácido (S)-2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-4-metilpentanoico



15 El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó éster de etil-leucina como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 58 %).

EM: 575,29 [M+H]⁺.

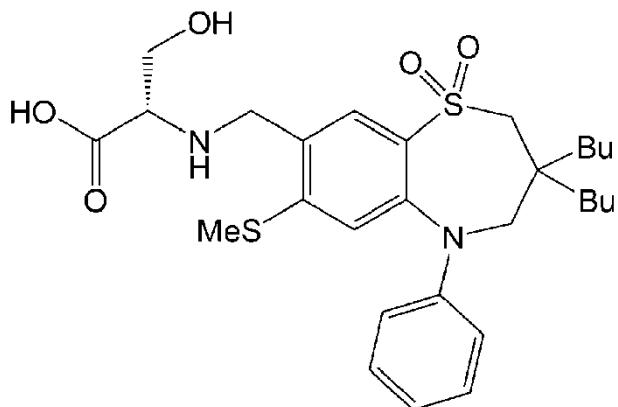
Ejemplo 12: Preparación de ácido (S)-2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)pentanodioico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó éster de dietilglutamina como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 25 %).

EM: 591,27 [M+H]⁺.

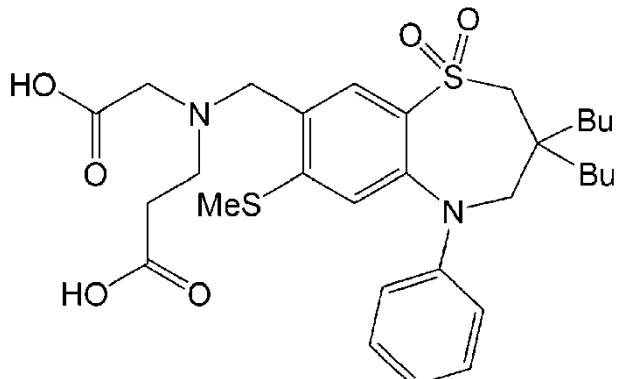
- 5 Ejemplo 13: Preparación de ácido (S)-2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-hidroxipropanoico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó éster de dietilserina como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 45 %).

- 10 EM: 549,25 [M+H]⁺.

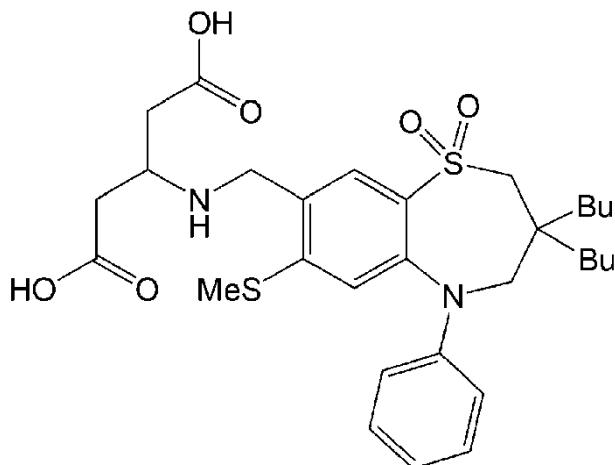
- Ejemplo 14: Preparación de ácido 3-((carboximetil)(3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)propanoico



El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-((2-etoxy-2-oxoetil)amino)propanoato como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 49 %).

5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,60-4,72 (m, 2H), 4,48-4,59 (m, 2H), 4,00-4,13 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,12-3,23 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,36-1,60 (m, 4H), 1,24-1,30 (m, 8H), 0,71 (t, J= 6,8 Hz, 6H).

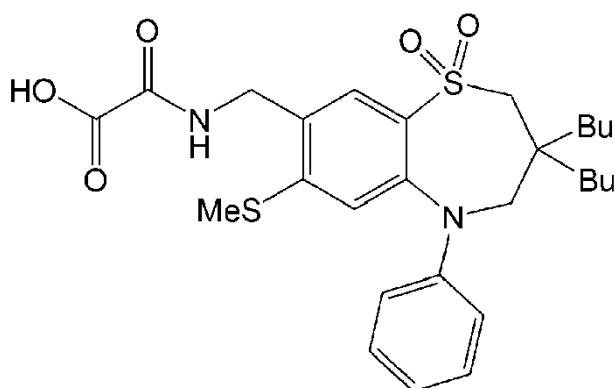
Ejemplo 15: Preparación de ácido 3-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)pentanodioico



10 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2,2'-azanodiildiacetato de dietilo como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 41 %).

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,32 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 7,10 (t, J= 6,8 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,06-3,17 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,35-1,46 (m, 4H), 1,23-1,32 (m, 8H), 0,71 (t, J= 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 16: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoacético



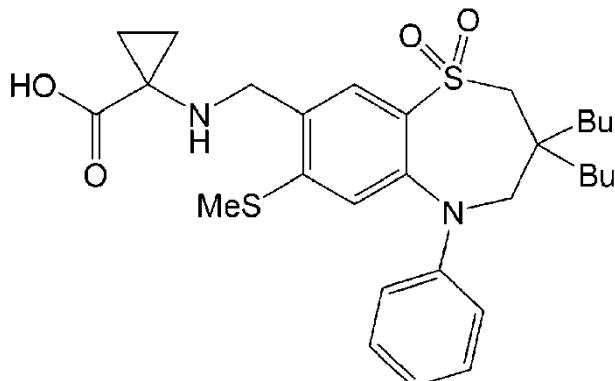
20 Se disolvió dióxido de 3,3-dibutil-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-carbonitrilo (160 mg, 0,350 mmol) obtenido en la Etapa 5) del Ejemplo de preparación 1 en 5 ml de una solución mixta (diclorometano:éter dietílico= 3: 2). El producto resultante se enfrió a 0 °C, se añadió hidruro de litio y aluminio (66 mg, 1,752 mmol) en cuotas divididas y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron éter dietílico y agua destilada para la extracción, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El filtrado se purificó con PTLC (diclorometano:metanol= 50: 1) para obtener 40 mg de dióxido de 8-aminometil-3,3-dibutil-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepina (rendimiento: 25 %).

25 El compuesto así obtenido (0,023 g, 0,05 mmol) se añadió a 5 ml de diclorometano, se añadieron al misma trietilamina (0,01 ml, 0,1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,003 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se cargó lentamente con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron una solución de cloruro de amonio y diclorometano

a la misma para extraer la capa de diclorometano. La capa de diclorometano extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró. El compuesto concentrado (0,02 g) se cargó con tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml), agua destilada (1 ml) e hidróxido de litio (0,03 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron entonces HCl 6 N y diclorometano para la extracción seguido de concentración, y el compuesto concentrado se purificó con PTLC (diclorometano:metanol= 13: 1) para obtener 0,015 g de ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepina-8-il)metil)amino)-2-oxoacético como compuesto del título (rendimiento: 78 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 6,97-7,11 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 3,72-4,40 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,50-2,68 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,27-1,43 (m, 4H), 0,93-1,20 (m, 8H), 0,71 (t, J= 6,8 Hz, 6H).

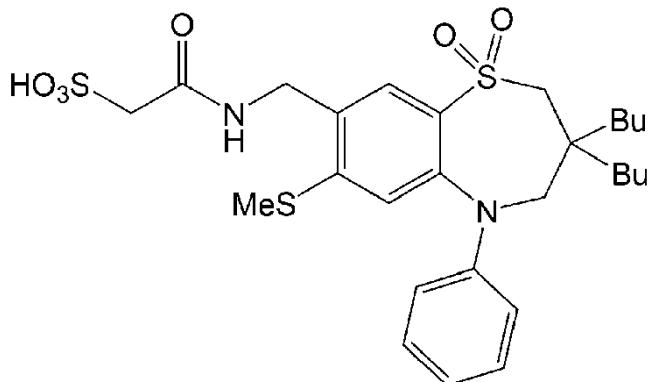
10 Ejemplo 17: Preparación de ácido 1-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)ciclopropanocarboxílico



15 El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo como reactante en lugar de clorhidrato de éster metílico de etilglicina (rendimiento: 52 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,21- 0,92 (m, 12H), 0,78-0,71 (m, 6H).

20 Ejemplo 18: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoetanosulfónico



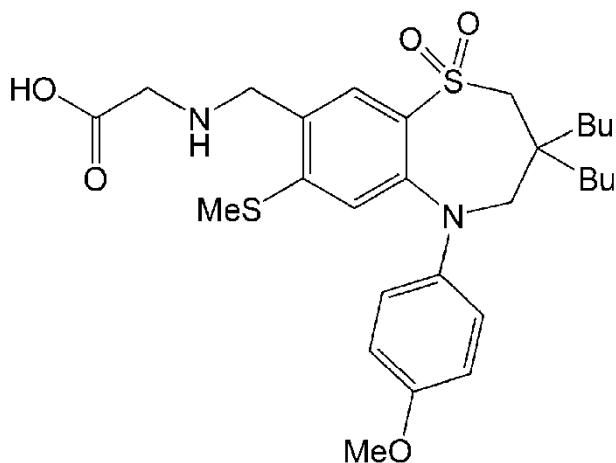
25 Se preparó dióxido de 8-aminometil-3,3-dibutil-7-metiltio-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepina de la misma manera que en el Ejemplo 16. El compuesto (40 mg, 0,087 mmol) se disolvió en 4 ml de diclorometano. El producto resultante se enfrió a 0 °C, se añadió lentamente trietilamina (36 µl, 0,260 mmol) gota a gota al mismo y se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de bromoacetilo (15 µl, 0,174 mmol) al mismo y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron diclorometano y una solución de cloruro de amonio para su extracción, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. El filtrado se purificó con PTLC (diclorometano:metanol= 30: 1) para obtener 25 mg de 2-bromo-N-((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)acetamida (rendimiento: 50 %).

30 El compuesto así obtenido (25 mg, 0,043 mmol) se disolvió en 3 ml de una solución mixta (etanol:agua destilada= 1: 1). Se añadió sulfito de sodio (271 mg, 2,149 mmol) y se agitó a 80 °C durante 17 horas. Una vez completada la reacción, el producto resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y

agua destilada al mismo para su extracción, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró a presión reducida. El filtrado se purificó con PTLC (dclorometano:metanol= 10: 1) para obtener 12,5 mg de ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoetanosulfónico (rendimiento: 50 %).

5 EM: 583,20 [M+H]⁺.

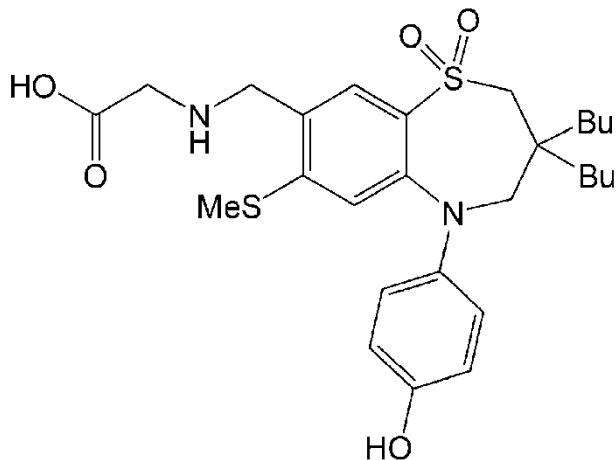
Ejemplo 19: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutil-5-(4-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético



10 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 1-yodo-4-metoxibenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno (rendimiento: 64 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 6,80-6,89 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,70-3,81 (m, 5H), 3,42 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,30-1,55 (m, 4H), 0,86-1,06 (m, 8H), 0,71-0,76 (m, 6H).

Ejemplo 20: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutil-5-(4-hidroxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético



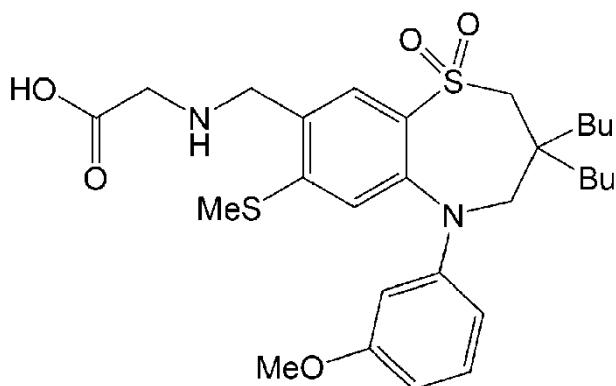
15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-yodofenol en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno (rendimiento: 37 %).

20

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,20 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J= 8 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,89-3,93 (m, 4H), 3,30-3,36 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,40-1,61 (m, 4H), 1,20-1,29 (m, 8H), 0,81 (t, J= 6,8 Hz, 6H).

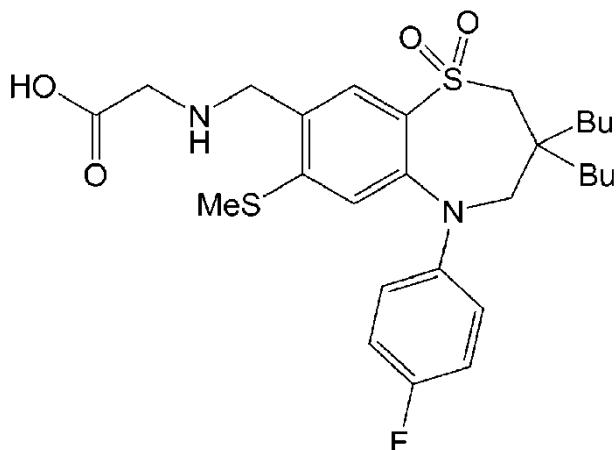
Ejemplo 21: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutil-5-(3-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 1-yodo-3-metoxibenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno (rendimiento: 47 %).

- 5 RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,78-6,67 (m, 2H), 6,66-6,57 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 2H), 1,24-1,04 (m, 8H), 0,88-0,78 (m, 6H).

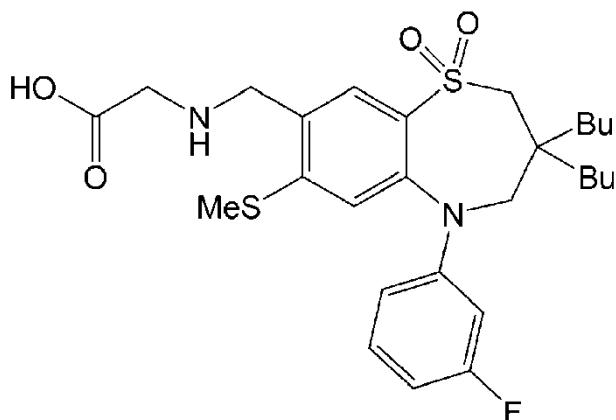
Ejemplo 22: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutyl-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético



- 10 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 1-fluoro-4-yodobenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,37-1,46 (m, 4H), 0,82-1,06 (m, 8H), 0,77 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H).

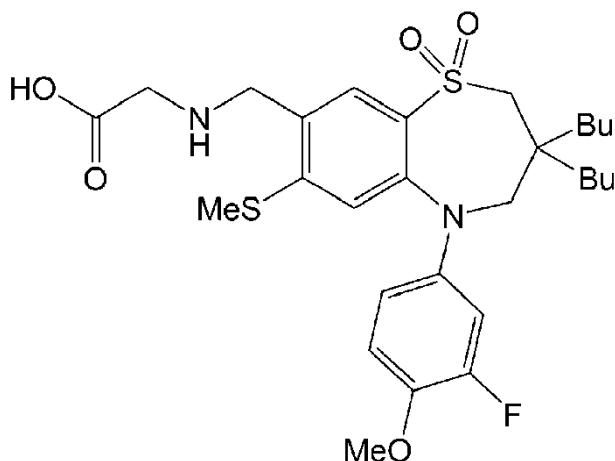
- 15 **Ejemplo 23: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutyl-5-(3-fluorofenyl)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético**



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 1-fluoro-3-yodobenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno.

5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,23-7,13 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,26-1,07 (m, 8H), 0,86-0,78 (m, 6H).

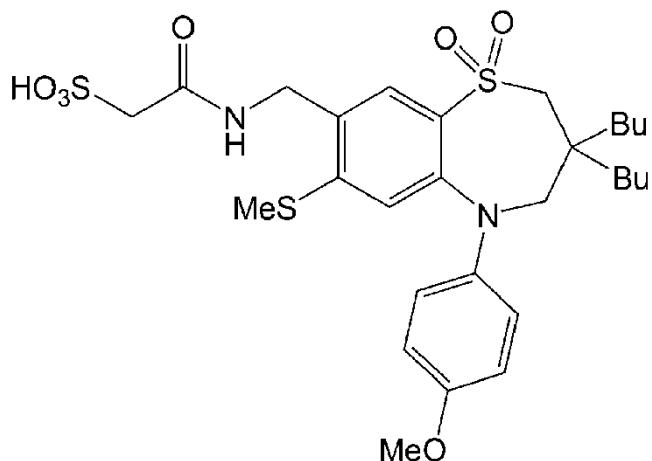
Ejemplo 24: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutil-5- (3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético



10 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-fluoro-4-yodo1-metoxibenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno.

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (sa, 1H), 6,70-6,90 (sa, 3H), 6,30-6,50 (sa, 1H), 3,90-4,20 (sa, 2H), 3,30-3,89 (sa, 3H), 3,55-3,29 (sa, 2H), 3,45-2,95 (m, 4H), 1,98-2,22 (sa, 3H), 1,23-1,49 (m, 4H), 0,73-1,24 (8H), 0,73 (sa, 6H).

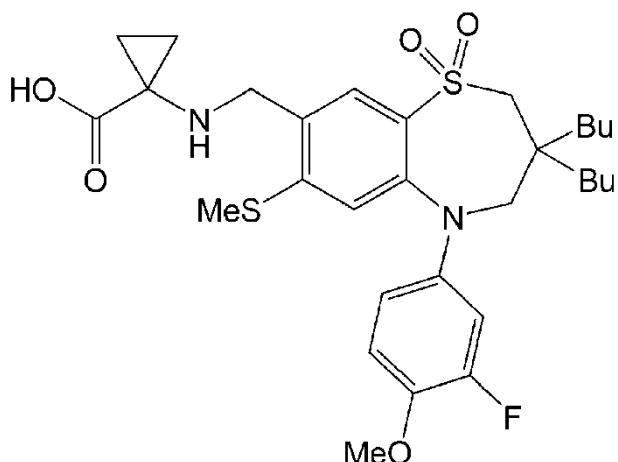
Ejemplo 25: Preparación de ácido 2-((3,3-dibutil-5-(4-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoetanosulfónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 18, excepto porque se usó 1-yodo-4-metoxibenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno.

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,09-6,94 (m, 2H), 6,82-6,64 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,80-3,63 (m, 7H), 3,12 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,52-1,27 (m, 4H), 1,07-0,88 (m, 8H), 0,82-0,78 (m, 6H).

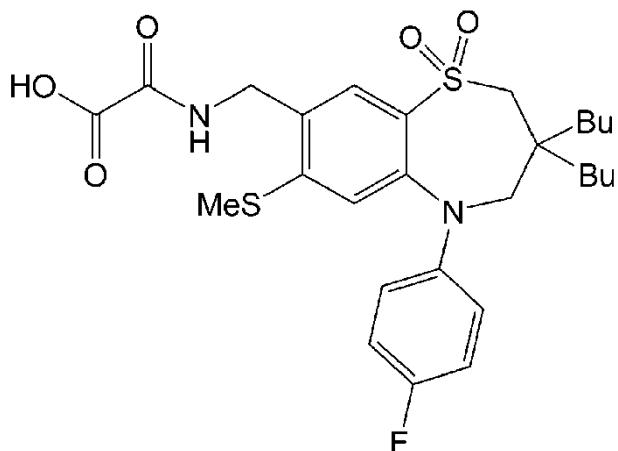
Ejemplo 26: Preparación de ácido 1-((3,3-dibutil-5- (3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)ciclopropanocarboxílico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 17, excepto porque se usó 2-fluoro-4-yodo1-metoxibenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno.

5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 6,98-6,82 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,51-1,32 (m, 4H), 1,20-0,94 (m, 8H), 0,81-0,78 (m, 6H).

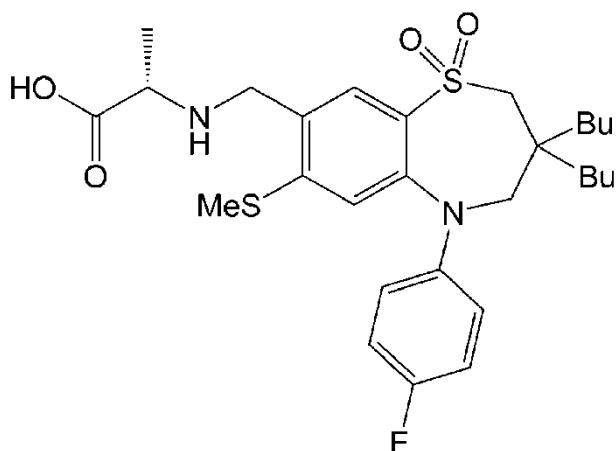
Ejemplo 27: Preparación de ácido 2-(((3,3-dibutyl-5-(4-fluorofenil)-7-methylthio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydronaphthalen[b][1,4]tiazepina-8-il)metil)amino)-2-oxoacético



10 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 16, excepto porque se usó 1-fluoro-4-yodobenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,10 (sa, 2H), 6,95 (sa, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,22-4,36 (m, 2H), 3,66 3,97 (m, 2H), 3,19-3,47 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,30-1,33 (m, 4H), 0,88-1,12 (m, 8H), 0,75-0,83 (m, 3H).

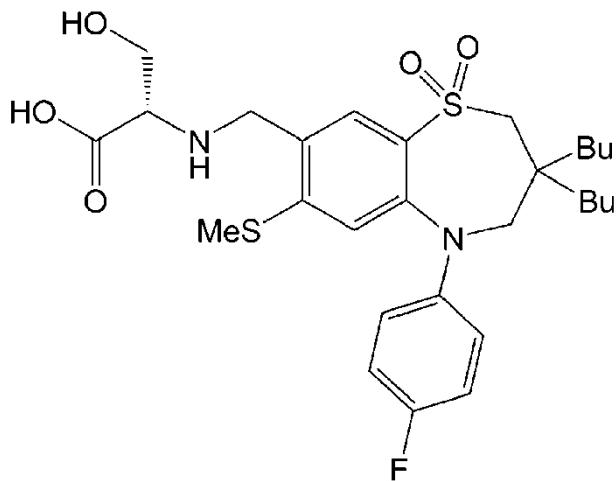
Ejemplo 28: Preparación de ácido (S)-2-(((3,3-dibutyl-5-(4-fluorofenil)-7-methylthio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydronaphthalen[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 14, excepto porque se usó 1-fluoro-4-yodobenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno.

5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,10 (sa, 2H), 6,95 (sa, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,22-4,36 (m, 2H), 3,66 3,97 (m, 2H), 3,19-3,47 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,30-1,33 (m, 4H), 0,88-1,12 (m, 8H), 0,75-0,83 (m, 3H).

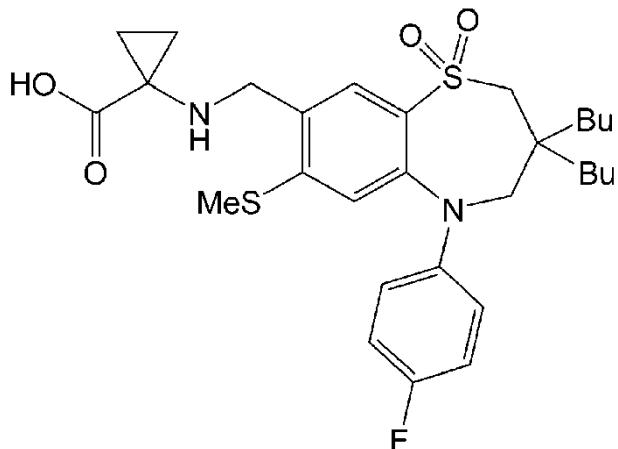
Ejemplo 29: Preparación de ácido (S)-2-((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-hidroxipropanoico



10 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 13, excepto porque se usó 1-fluoro-4-yodobenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,17 (sa, 2H), 6,95 (sa, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,36 (sa, 2H), 3,95 (sa, 2H), 6,63 (sa, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,26 (sa, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,25-1,43 (m, 4H), 0,70-0,87 (m, 8H), 0,59 -0,67 (m, 3H).

Ejemplo 30: Preparación de ácido 1-((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)ciclopropanocarboxílico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 17, excepto porque se usó 1-fluoro-4-yodobenceno en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 en lugar de yodobenceno.

5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 7,9-7,2 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,68-1,46 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 4H), 1,21-0,92 (m, 8H), 0,88-0,76 (m, 6H).

Ejemplo experimental 1: Tiempo de excreción de heces y evaluación de eficiencia

Se adquirieron ratas SD de ocho semanas de edad y se les permitió adaptarse a las condiciones de cría bajo una iluminación de 12 horas a 24 °C durante 7 días. Las ratas se hicieron ayunar durante 16 horas antes del día experimental, y se administraron por vía oral el día experimental un vehículo (metilcelulosa al 0,5 %) y un material de prueba, que se prepararon a una concentración de 0,2 mg/ml y una dosis de 5 mg/kg, respectivamente. Treinta minutos después de la administración, las ratas alimentadas con 3 g de una dieta que contenía bario se colocaron en una jaula de metabolismo y se observaron para registrar el tiempo necesario para que el bario se excrete como heces en cada rata después de pasar a través del intestino durante 10 horas. Adicionalmente, se calculó el porcentaje de ratas que excretaba heces que contenían bario en 10 horas, y los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

[Tabla 1]

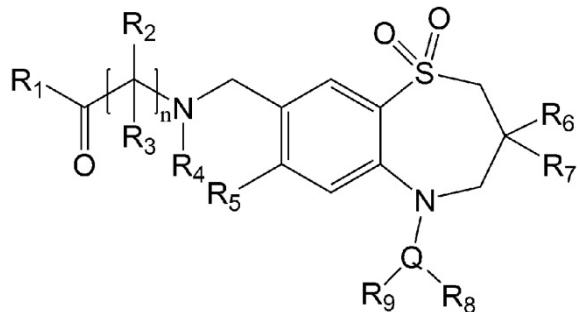
Ejemplo	Tiempo de excreción de heces (min) a volumen (mg/kg)	Porcentaje de sujetos que excretan heces dentro de las 10 horas (%)
Vehículo	D	C
1	C a 0,1	B a 0,1
	B a 1	A a 1
	A a 5	A a 5
18	B a 1	B a 1
19	C a 1	A a 1
	B a 5	A a 5
20	C a 0,1	A a 0,1
	B a 1	A a 1
	A a 5	A a 5
22	B a 0,1	A a 0,1
	B a 1	A a 1
	A a 5	A a 5
24	C a 1	A a 1
	A a 5	A a 5

La reducción en el tiempo de excreción de las heces y el aumento en el porcentaje de ratas que excretan las heces dentro de las 10 horas están estrechamente relacionados con el alivio de los síntomas de estreñimiento. Como se muestra en la Tabla 1, las ratas experimentales administradas con los compuestos de la presente invención excretaban las heces en un tiempo reducido y también un porcentaje significativamente mayor en el número de ratas mostraba excreción de las heces dentro de las 10 horas, en comparación con las ratas de control administradas con un vehículo de metilcelulosa, que se sabe que previene el estreñimiento al controlar las funciones intestinales. Adicionalmente, cuando la dosis de administración de los compuestos de la presente invención se rebajó a un nivel de 1/5 a 1/50, se mostró que los efectos resultantes eran iguales o mejores que los de la administración de vehículo. Esto sugiere que los compuestos de la presente invención pueden prevenir o tratar eficazmente el estreñimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula 1 siguiente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en la que

- 5 R_1 es hidroxi, carboxi, o hidroxisulfonil(alquilo C_{1-4});
- 10 R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxi(alquilo C_{1-4}), carbamoil(alquilo C_{1-4}), carboxi, carboxi(alquilo C_{1-4}), (heteroaril C_{5-10})(alquilo C_{1-4}) o (aril C_{5-10})(alquilo C_{1-4}) o R_2 y R_3 , tomados junto con el respectivo átomo de carbono al que están enlazados, forman cicloalquileno C_{3-7} ; o R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno, carboxi, metilo, isobutilo, carbamoilmethyl, carboximethyl, carboxietilo, hidroximetilo, imidazolilmethyl, indolilmethyl, o etilo, o R_2 y R_3 , tomados junto con el átomo de carbono respectivo al que están enlazados, forman ciclopropileno;
- 15 R_4 es hidrógeno o carboxi(alquilo C_{1-4});
- 20 R_5 es hidrógeno, halógeno, (alquil C_{1-4})tio, (alquil C_{1-4})amino o di (alquil C_{1-4})amino;
- 25 R_6 y R_7 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} ;
- 30 R_8 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , halógeno, nitro, ciano, amino, (alquil C_{1-4})amino, di(alquil C_{1-4})amino, acetamido, formilo, alcanoílo C_{1-4} , carboxi, carbamoílo, (alquil C_{1-4})carbamooílo, di(alquil C_{1-4})carbamooílo, carbamoiloxi, (alquil C_{1-4})carbamaoiloxi, di(alquil C_{1-4})carbamaoiloxi, (alquil C_{1-4})sulfoniloxi, sulfamoiloxi, (alquil C_{1-4})sulfamoiloxi o di(alquil C_{1-4})sulfamoiloxi;
- 35 Q es arilo C_{5-10} o heteroarilo C_{5-10} . o Q es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o tiofenilo; y
n es un número entero de 0 a 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

- 40 R_1 es hidroxi, carboxi, o hidroxisulfonil(alquilo C_{1-4});
- 45 R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxi(alquilo C_{1-4}), carbamoil(alquilo C_{1-4}), carboxi, carboxi(alquilo C_{1-4}) o (heteroaril C_{5-10})(alquilo C_{1-4}) o R_2 y R_3 , tomados junto con el respectivo átomo de carbono al que están enlazados, forman cicloalquileno C_{3-7} ;
- 50 R_4 es hidrógeno o carboxi(alquilo C_{1-4});
- 55 R_5 es (alquil C_{1-4})tio;
- 60 R_6 y R_7 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} ;
- 65 R_8 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, halógeno o alcoxi C_{1-4} ;
- 70 Q es arilo C_{5-10} ; y
n es un número entero de 0 a 3.
- 75 3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 es hidroxi, carboxi, o hidroxisulfonilmethyl.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno, carboxi, metilo, isobutilo, carbamoilmetilo, carboximetilo, carboxietilo, hidroximetilo, imidazolilmetilo, indolilmetilo, o etilo, o R₂ y R₃, tomados junto con el respectivo átomo de carbono al que están enlazados, forman ciclopropileno.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₄ es hidrógeno, carboximetilo o carboxietilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₅ es metiltio, etiltio o dimetilamino.
7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₆ y R₇ son ambos butilo o ambos etilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, metoxi, metilo, etilo, fluoro, cloro, nitro, ciano, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, acetilo, carboxi, carbamoílo, metilcarbamooílo, dimetilcarbamooílo, carbamoiloxi, metilcarbamaoixi, dimetilcarbamaoixi, metilsulfoniloxi, sulfamoiloxi, metilsulfamoiloxi o dimetilsulfamoiloxi.
9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiofenilo.
10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 1) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
- 25 2) ácido 3-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico;
- 30 3) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)succínico;
- 35 4) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino) propanoico;
- 40 5) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)pentanodioico;
- 45 6) ácido 4-amino-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-4-oxobutanoico;
- 50 7) ácido (R)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico;
- 55 8) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-metilpropanoico;
- 9) ácido (R)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico;
- 10) ácido (R)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-(1H-indol-2-il)propanoico;
- 11) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-4-metilpentanoico;
- 12) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)pentanodioico;
- 13) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-hidroxipropanoico;
- 14) ácido 3-((carboximetil)((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico;
- 15) ácido 3-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)pentanodioico;
- 16) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoacético;
- 17) ácido 1-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)ciclopropanocarboxílico;
- 18) ácido 2-(((3,3-dibutil-7-metiltio-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoetanosulfónico;
- 19) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(4-metoxifenil) -7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
- 20) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(4-hidroxifenil) -7-metiltio-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8- ácido il)metil)amino)acético;

- 21) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(3-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
22) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
5 23) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(3-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
24) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)acético;
10 25) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(4-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoetanosulfónico;
26) ácido 1-(((3,3-dibutil-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)ciclopropanocarboxílico;
15 27) ácido 2-(((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-2-oxoacético;
28) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)propanoico;
29) ácido (S)-2-(((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)-3-hidroxipropanoico y
20 30) ácido 1-(((3,3-dibutil-5-(4-fluorofenil)-7-metiltio-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-8-il)metil)amino)ciclopropanocarboxílico.

11. Una composición farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento del estreñimiento que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.