

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 752**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2015 PCT/GB2015/052291**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16020698**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2015 E 15749865 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3180326**

54 Título: **Derivados de benzodiazepinas como antagonistas del receptor CCK2/gastrina**

30 Prioridad:

08.08.2014 GB 201414116

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

23.06.2020

73 Titular/es:

**TRIO MEDICINES LIMITED (100.0%)
Pavilion View 19 New Road
Brighton, East Sussex BN1 1EY, GB**

72 Inventor/es:

**BOYCE, MALCOLM JAMES;
THOMSEN, LIV;
GILBERT, DONALD ALAN y
WOOD, DAVID**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 768 752 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 de benzodiazepinas como antagonistas del receptor CCK₂/gastrina

5 Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos derivados de benzodiazepinas útiles como antagonistas del receptor CCK₂/gastrina, su preparación y su uso en el tratamiento o prevención de trastornos asociados con los receptores CCK₂/gastrina, trastornos causados por o asociados con hipergastrinemia, y trastornos relacionados con el ácido gástrico.

10

Antecedentes

La gastrina es una hormona peptídica producida por un solo gen y sintetizada a partir de un péptido precursor preprogastrina, que se procesa en fragmentos de péptidos de progastrina y gastrina de diversos tamaños mediante escisión enzimática secuencial. Hay 3 formas principales de gastrina: gastrina-34 (G34 o 'gran gastrina'), gastrina-17 (G17 o 'pequeña gastrina') y gastrina-14 (G14 o 'minigastrina'). Todas las gastrinas tienen un tetrapéptido amidado C-terminal (Trp-Met-Asp-Phe-NH₂), que actúa en un receptor de gastrina específico acoplado a la proteína G (también llamado receptor CCK₂; anteriormente conocido como receptor CCK_B) en el estómago y en el sistema nervioso central y periférico.

15

20

La gastrina está relacionada estructural y funcionalmente con otra hormona peptídica, la colecistoquinina (CCK), que también es producida por un solo gen y procesada en varias formas moleculares por escisión enzimática secuencial. Las formas principales en sangre y tejido son CCK-58, CCK-33 y CCK-8. Todos los fragmentos tienen en su terminal carboxilo el octapéptido Asp-Tyr(SO₃H)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂, que estimula los receptores CCK₁ acoplados a la proteína G específicos en las células acinares pancreáticas, músculo liso de la vesícula biliar, neuronas vagales aferentes en el intestino delgado y células en el sistema nervioso central. El tetrapéptido C-terminal (Trp-Met-Asp-Phe-NH₂) es idéntico al de la gastrina. Como resultado, CCK tiene una actividad similar a la gastrina débil y la gastrina tiene una actividad similar a la CCK débil. El tetrapéptido C-terminal común ha impedido el desarrollo de antagonistas selectivos para el receptor CCK₁ o CCK₂, y ha confundido los ensayos para CCK, porque los anticuerpos contra CCK pueden reaccionar de forma cruzada con la gastrina.

25

30

La gastrina estimula la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo que implica la activación de los receptores de gastrina (CCK₂).

35

La gastrina también causa la proliferación, migración y diferenciación de las células epiteliales gástricas, y regula de forma ascendente diversos genes, tales como la cromogranina A (CgA), la histidina descarboxilasa (HDC), el transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2), la metaloproteínasa de matriz (MMP)-7, y la proteína Reg 1A, y estimula las cascadas paracrinas, incluidas las citoquinas, factores de crecimiento tales como el factor trefoil y prostanoídes. La secreción de ácido gástrico está regulada por mecanismos endocrinos, paracrinos y neurocrinos a través de al menos tres vías de señalización: gastrina-histamina (estimulación), CCK₁/somatostatina (inhibición) y redes neuronales (tanto estimulación como inhibición). Las diferentes vías se suprimen o dominan, según las circunstancias.

40

45

La gastrina circulante se incrementa por: hipoacidez debida a gastritis atrófica crónica autoinmune (CAG) o gastritis inducida por *H. pylori*; un gastrinoma en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (ZES); y supresión de ácido por antagonistas del receptor H₂ de histamina, inhibidores de la bomba de protones (PPI), inhibidores de ácido de potasio o vagotomía. La hipergastrinemia CAG conduce a hiperplasia de células ECL y, en algunos pacientes, al desarrollo de carcinoides gástricos (tumores neuroendocrinos tipo 1), que en su mayoría son benignos pero pueden volverse malignos. Los pacientes con anemia perniciosa, que es una de las posibles presentaciones clínicas de gastritis atrófica, tienen un riesgo casi siete veces mayor de cáncer gástrico. La hipergastrinemia ZES causa hiperacidez, ulceración péptica y carcinoides gástricos (tumores neuroendocrinos tipo 2), que tienen un mayor potencial de malignidad, especialmente en pacientes con el gen de neoplasia endocrina múltiple tipo 1. La infección por *H. pylori* es un factor de riesgo importante para la úlcera péptica y el cáncer gástrico. La hipergastrinemia inducida por PPI causa: hiperplasia de células de tipo enterocromafina (ECL); hiperplasia de células parietales; pólipos de la glándula fúndica; pérdida ósea, calidad ósea deteriorada y fracturas óseas; y posiblemente tumores malignos de células ECL en algunos pacientes. La abstinencia de PPI provoca hiperacidez de rebote y, en algunas personas, dispepsia. Los receptores de gastrina también se expresan en el cáncer de páncreas, el cáncer de colon, el cáncer medular de tiroides y las células del esófago de Barrett. La hipergastrinemia inducida por PPI se asocia con neoplasia avanzada en el esófago de Barrett. De este modo, hay diversas indicaciones clínicas potenciales para un antagonista del receptor CCK₂/gastrina.

50

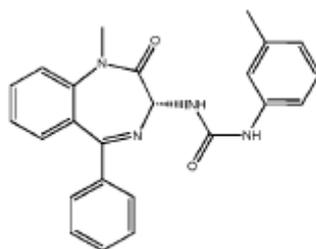
55

60

Un antagonista conocido del receptor CCK₂ derivado de 1,4-benzodiazepinas es L-365,260, que posee afinidad nanomolar en los receptores CCK₂ y una selectividad razonable (140 veces) frente al receptor CCK₁. Sin embargo, el L-365,260 oral produjo solo una inhibición moderada y de corta duración de la secreción de ácido estimulada por gastrina en hombres sanos, y fue ineficaz para limitar los ataques de pánico en pacientes, resultados atribuidos a su

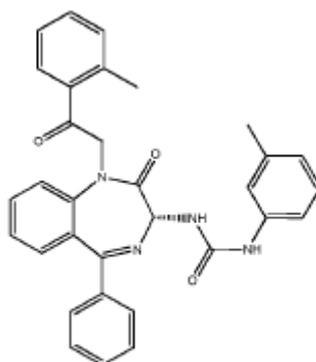
65

baja solubilidad acuosa y pobre biodisponibilidad oral (Murphy et al. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 533-39 and Kramer et al. Biol Psychiatry 1995; 37: 462-466).



L-365,260

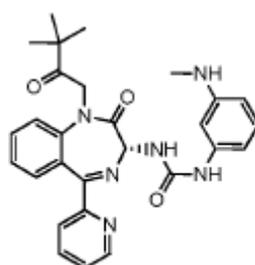
- 5 Otro antagonista del receptor CCK₂ a base de 1,4-benzodiazepinas conocido es YM022. YM022 mostró afinidad subnanomolar en los receptores CCK₂ de cerebro de rata, que fue más de dos órdenes de magnitud mayor que la de los receptores CCK₁ pancreáticos de rata.



YM022

- 10 Sin embargo, YM022 sufrió una baja solubilidad acuosa y tuvo que formularse como una dispersión sólida para lograr una adecuada biodisponibilidad oral y (Yano et al. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1996; 44: 2309-2313).

- 15 Posteriormente, se desarrolló YF476, que tenía una afinidad de unión en los receptores CCK₂ similar a la de YM022, pero era 5 veces más selectivo para los receptores CCK₂ que para los receptores CCK₁ (Semple et al. J Med Chem 1997; 40: 331-341).



YF476

- 20 Los ejemplos de derivados de benzodiazepinas que actúan como antagonistas en los receptores CCK₂ también se dan en la Patente de los Estados Unidos No. 4,820,834 y las Patentes Europeas EP 0 628 033 B1 y EP 1 342 719 B1.

- 25 A pesar del considerable esfuerzo de las compañías farmacéuticas durante tres décadas, no se ha desarrollado ningún antagonista del receptor CCK₂/gastrina en un medicamento, principalmente debido a problemas de potencia, selectividad entre los receptores CCK₁ y CCK₂, actividad agonista, solubilidad y biodisponibilidad oral.

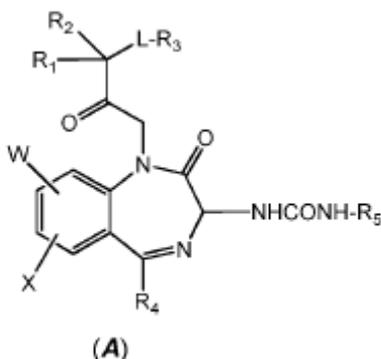
De acuerdo con lo anterior, sigue existiendo la necesidad de un antagonista eficaz del receptor CCK₂/gastrina que pueda usarse con éxito en composiciones farmacéuticas para proporcionar propiedades beneficiosas en términos de farmacocinética, biodisponibilidad mejorada, evitación de un requisito para la administración con alimentos, minimización de las etapas de procesamiento requeridas en formulación, y similares.

5 Se ha determinado que las concentraciones en suero de YF476 fueron extremadamente bajas y muy variables cuando se administró YF476 en forma cristalina a sujetos sanos. La biodisponibilidad se puede mejorar preparando y administrando una formulación de YF476 amorfo, pero esto requiere estabilización tal como en forma de una dispersión sólida sobre hidroxipropilmetilcelulosa mediante secado por pulverización. Incluso con este
10 procesamiento, la biodisponibilidad de YF476 seguía siendo baja. Debido a que los alimentos aumentaron la biodisponibilidad de YF476 en 1.6 veces en sujetos sanos, se administró con alimentos en los estudios de pacientes. Sin embargo, sería beneficioso proporcionar un antagonista del receptor CCK₂/gastrina donde no se requiere la administración con alimentos.

15 Los inventores han identificado ahora una clase de compuestos que muestran propiedades favorables para un uso exitoso como antagonista del receptor CCK₂/gastrina y, si se proporciona en forma de una composición farmacéutica para la administración a un paciente, aborda problemas que anteriormente obstaculizaban el desarrollo exitoso de un antagonista del receptor CCK₂/gastrina en un medicamento.

20 Resúmen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (A)



25 o una sal, éster, tioéster, sal de un éster o tioéster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

30 en la que, R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, H, alifático C₁₋₃, halo o haloalifático C₁₋₃, o

en la que R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono intermedio al cual están unidos, forman una unidad estructural carbocíclico C₃₋₆;

35 L es un enlace o alquileo C₁₋₃;

R₃ es -OR₆ o -SR₆;

W y X son, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₈ o alcoxi C₁₋₈;

40 R₄ y R₅ son ambos, independientemente, un arilo o heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carboxamido, ciano, -SO₃H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₈, alquilamino C₁₋₈ o di(alquilo C₁₋₈)amino; y

45 R₆ es hidrógeno o alquilo (preferiblemente metilo);

y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 En algunas realizaciones, al menos uno de R₄ y R₅ es fenilo o piridilo no sustituido o sustituido. Al menos uno de R₄ y R₅ puede ser fenilo no sustituido, monosustituido o disustituido o 2-, 3- o 4-piridilo no sustituido, monosustituido o disustituido. R₄ y R₅ se pueden seleccionar independientemente de fenilo o piridilo no sustituido o sustituido.

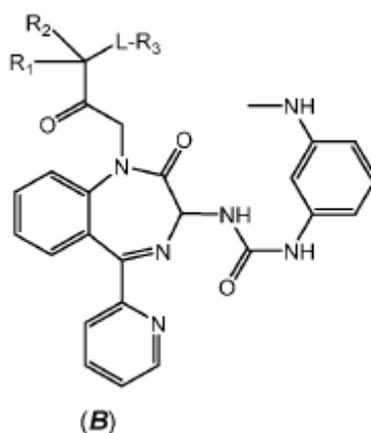
Cuando R₄ y/o R₅ están sustituidos con alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₈, alquilamino C₁₋₈ o di(alquilo C₁₋₈)amino, los sustituyentes opcionales en alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquilamino C₁₋₈ y di(alquilo C₁₋₈)amino incluyen

cualquier sustituyente como se describe en este documento para los sustituyentes en un grupo alifático, por ejemplo, halo, -NO₂, -CN, amino, alquilamino C₁₋₈, di(alquilo C₁₋₈)amino, -S(O)H o -CO₂H.

5 En algunas realizaciones, R₅ es fenilo que tiene un sustituyente meta elegido entre NHMe, NMeEt, NEt₂, F, Cl, Br, OH, OCH₃, NH₂, NMe₂, NO₂, Me, (CH₂)_n-CO₂H, CN, CH₂NMe₂, NHCHO y (CH₂)_n-SO₃H donde n es 0-2; fenilo no sustituido o 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente con un sustituyente seleccionado de F, Cl, CH₃ y CO₂H; y R₄ es 2-, 3- o 4-piridilo o fenilo.

10 En cualquiera de las realizaciones anteriores, W y X pueden ser independientemente H, halo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃. Preferiblemente, W y X son ambos H.

El compuesto de fórmula (A) puede ser un compuesto de fórmula (B):



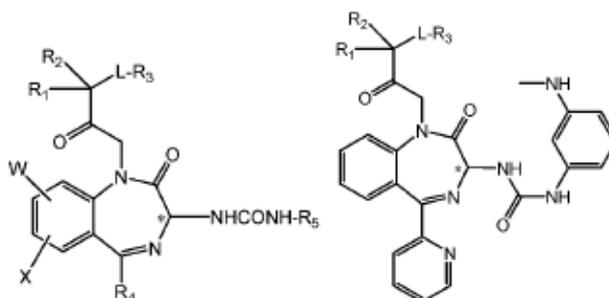
15 o una sal, éster, tioéster, sal de un éster o tioéster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, L, R₃ y R₆ son como se definen en relación con la fórmula (A).

20 En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (A) o (B), donde R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono intermedio al que están unidos, forman una unidad estructural carbocíclico, la unidad estructural carbocíclico puede ser una unidad estructural carbocíclico C₃₋₄.

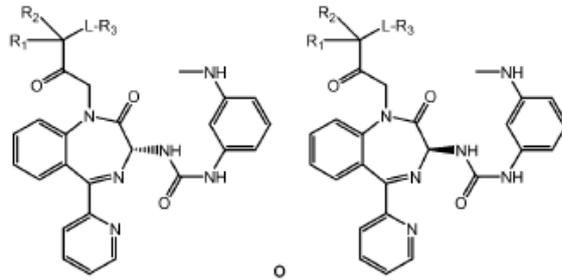
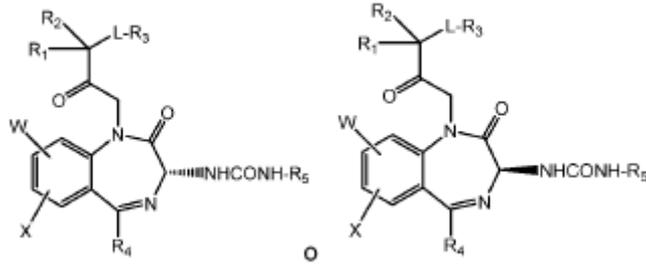
25 En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (A) o (B), R₁ y R₂ pueden ser, cada uno independientemente, H o alquilo C₁₋₂, L puede ser un enlace o alquileo C₁₋₃ y R₃ puede ser -OH o -SH. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ pueden ser cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₂, L puede ser alquileo C₁ (-CH₂-) y R₃ puede ser -OH o -SH.

30 En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (A) o (B), R₁ y R₂ pueden ser cada uno independientemente, alquilo C₁₋₂, L puede ser alquileo C₁₋₃ y R₃ puede ser -OH. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ pueden ser cada uno independientemente, alquilo C₁₋₂, L puede ser alquileo C₁ (-CH₂-) y R₃ puede ser -OH.

Los compuestos de fórmula (A) y (B) contienen un centro quiral en la posición marcada * a continuación

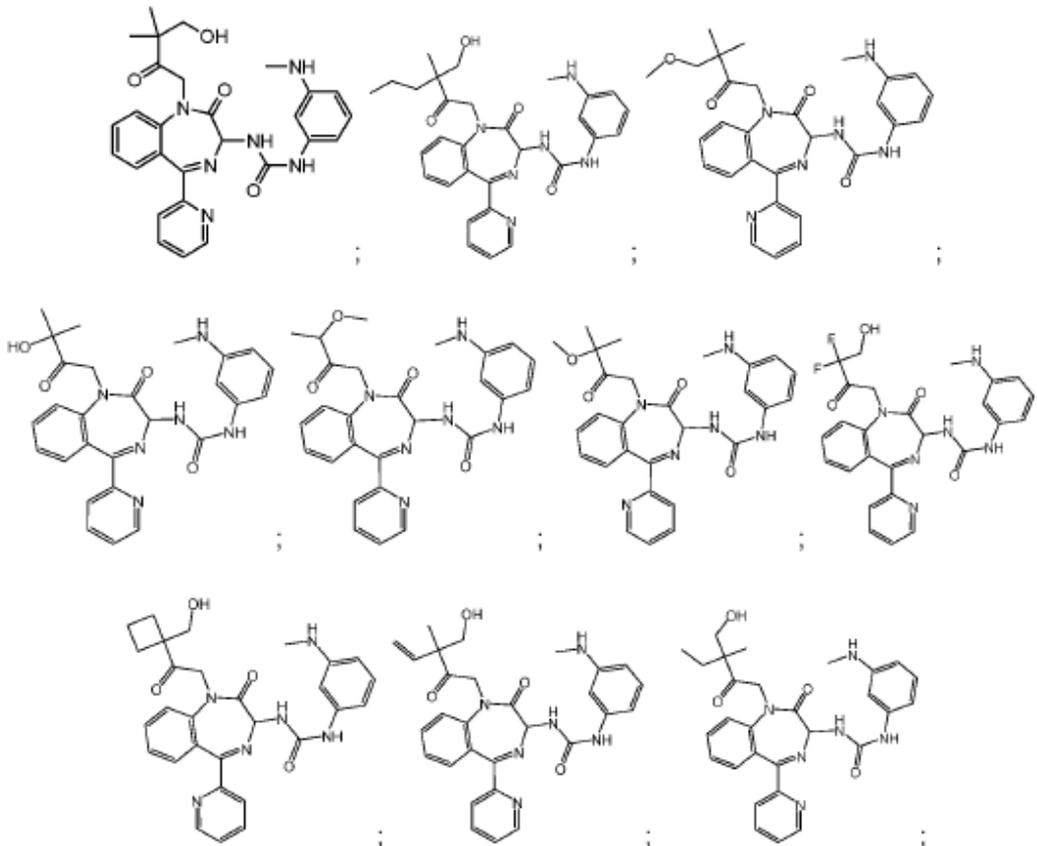


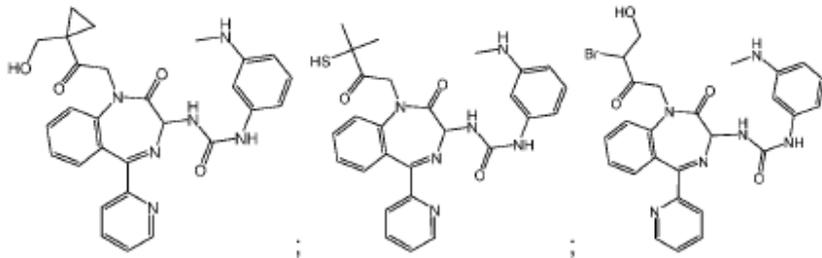
35 y puede existir en formas enantioméricas:



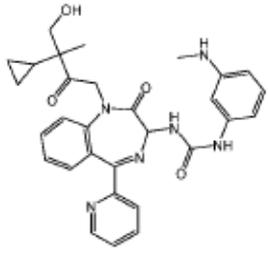
5 Los compuestos se pueden proporcionar como una mezcla racémica de enantiómeros, una mezcla no racémica de enantiómeros o como un enantiómero único en forma ópticamente pura, por ejemplo, el enantiómero R en *.

10 Un compuesto de fórmula (A) o (B) puede ser, por ejemplo, un compuesto seleccionado de:



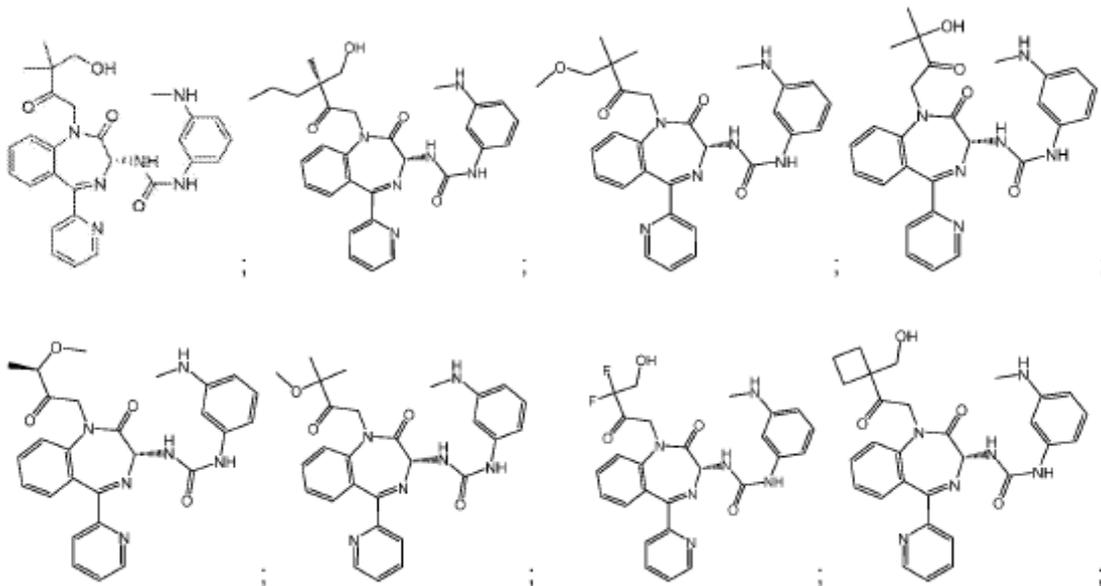


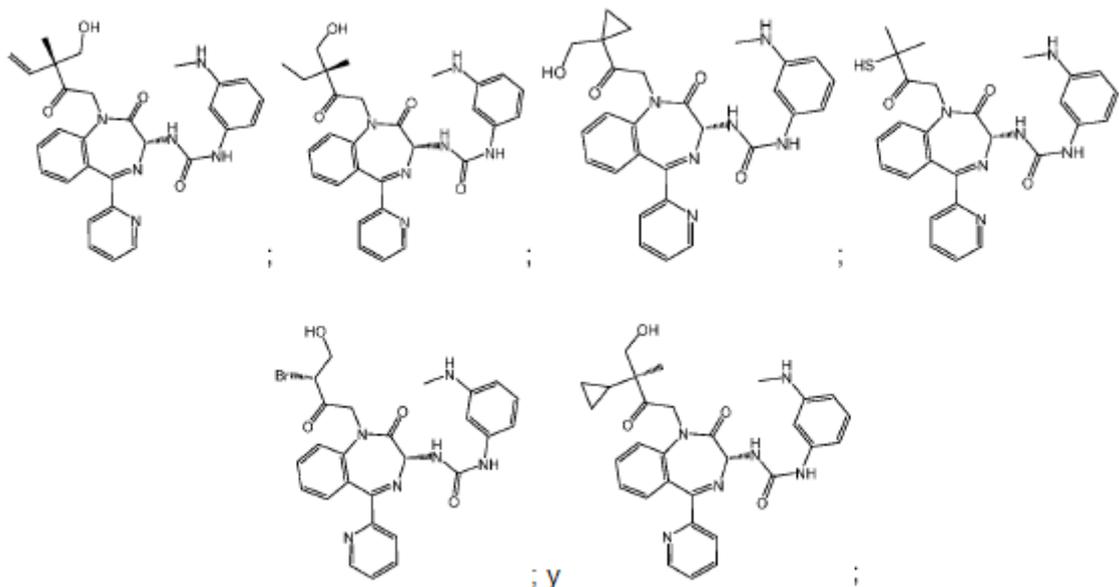
y



5 o una sal, éster, tioéster, sal de un éster o tioéster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto se puede seleccionar entre:

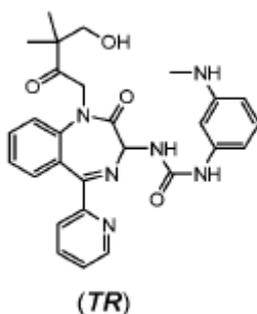




o una sal, éster, tioéster, sal de un éster o tioéster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

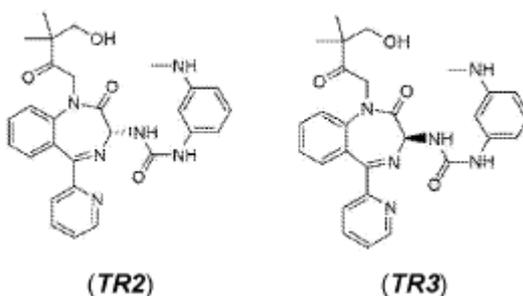
En una realización preferida, el compuesto de fórmula (A) o (B) es un compuesto (TR):

5



o una sal, éster, sal de un éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

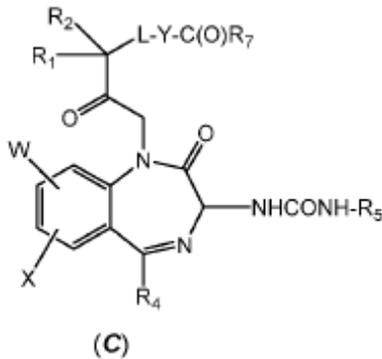
10 El compuesto (TR) contiene un centro quiral y, por lo tanto, existe como dos enantiómeros, designados (TR2) (el enantiómero R) y (TR3) (el enantiómero S).



15 En una composición de la invención, TR se puede proporcionar como la mezcla racémica de los enantiómeros (TR2) y (TR3), una mezcla no racémica de los enantiómeros (TR2) y (TR3) o como un enantiómero único (TR2 o TR3) en forma ópticamente pura. La mezcla racémica de (TR2) y (TR3) se designa en este documento "(TR1)".

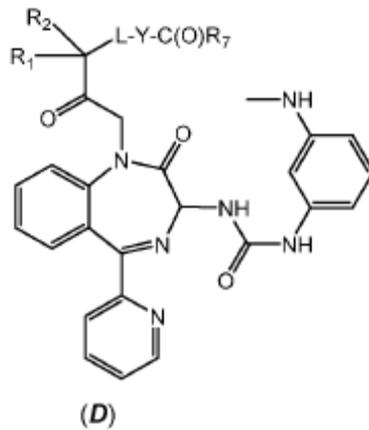
20 La composición comprende, en algunas realizaciones, un éster o tioéster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las realizaciones descritas en este documento de un compuesto de fórmula (A), (B) o (TR) en la que R₃ es -OH o -SH y el H de R₃ se reemplaza por una unidad estructural -C(O)R, en la que R es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida. De acuerdo con lo anterior, la composición puede comprender un compuesto de fórmula (A) o (B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₃ es -OR₆, -SR₆, -OC(O)R₇ o -SC(O)R₇, R₆ es hidrógeno o alquilo (preferiblemente

metilo), y R₇ es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida. Por ejemplo, la composición puede comprender un compuesto de fórmula (C)



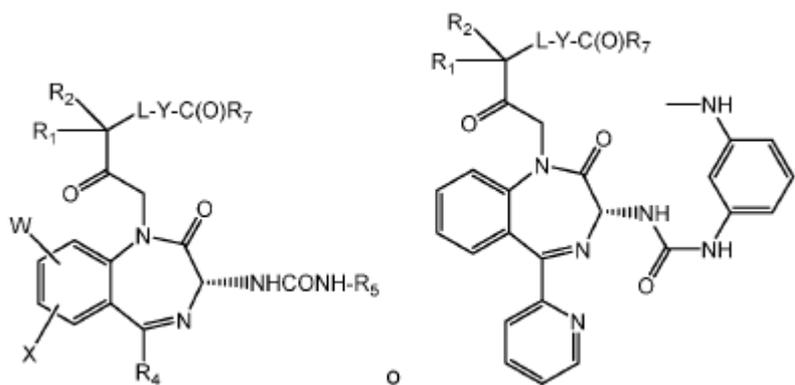
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en la que, R₁, R₂, L, W, X, R₄, R₅ son como se definen en cualquiera de las realizaciones en este documento para un
 compuesto de fórmula (A), (B) o (TR); Y es -O- o -S-; y R₇ es una unidad estructural alifática, heteroalifática,
 10 aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida.

El compuesto de fórmula (C) puede ser un compuesto de fórmula (D):



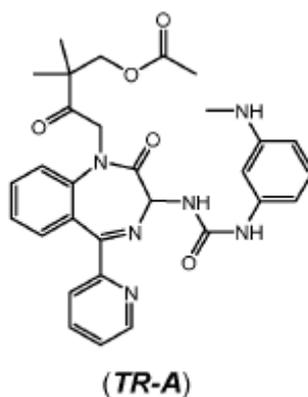
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, L, Y y R₇ son como se definieron anteriormente.
 En algunas realizaciones, R₇ es una unidad estructural alifática opcionalmente sustituida, por ejemplo, R₇ es alifático
 20 C₁₋₆ sustituido o no sustituido, preferiblemente alifático C₁₋₃ sustituido o no sustituido, más preferiblemente metilo. En
 algunas realizaciones, Y es -O-.

Un compuesto de fórmula (C) o (D) puede, por ejemplo, ser un compuesto de fórmula

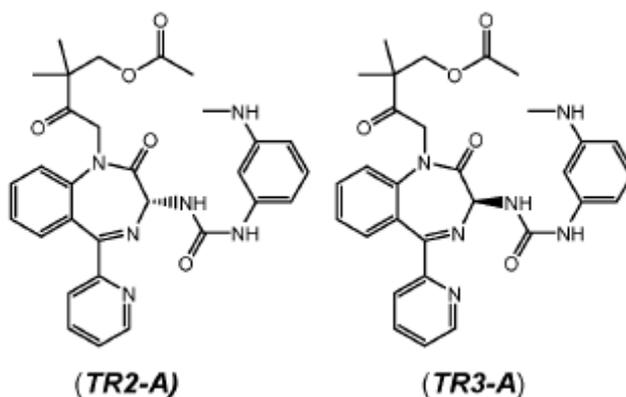


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (C) o (D) es un compuesto (TR-A):



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto (TR-A) se puede proporcionar como la mezcla racémica (TR1-A) de los enantiómeros (TR2-A) (el enantiómero R) y (TR3-A) (el enantiómero S), una mezcla no racémica de los enantiómeros (TR2-A) y (TR3-A) o como un solo enantiómero (TR2-A) o (TR3-A) en forma ópticamente pura.



- 15 Una composición de la invención se puede proporcionar como una forma de dosificación oral o sublingual, tal como un comprimido o cápsula. En otras realizaciones, se puede proporcionar una composición de la invención como una forma de dosificación parenteral, tal como una solución o suspensión inyectable o formulación de depósito.
- 20 Una composición de la invención puede comprender opcionalmente además uno o más agentes activos adicionales. Un agente activo adicional puede ser, por ejemplo, un antagonista del receptor H₂ de histamina, un PPI, un inhibidor de ácido competitivo con potasio o cualquier otro supresor de ácido gástrico. El antagonista del receptor H₂ de histamina puede ser, por ejemplo, un antagonista competitivo del receptor H₂ de histamina, tal como cimetidina, famotidina, nizatidina, roxatidina o ranitidina; o un antagonista insuperable del receptor H₂ de histamina, tales como

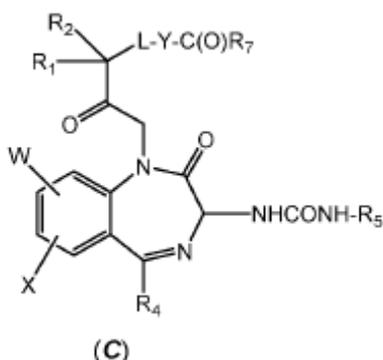
loxitidina o lamitidina. El PPI puede ser, por ejemplo, esomeprazol, omeprazol, lanzoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o ilaprazol. El inhibidor de ácido competitivo con potasio puede ser, por ejemplo, revaprazán o TAK-438.

5 En otras realizaciones, un agente activo adicional puede ser un agente citotóxico o un anticuerpo específico de tumor.

En otras realizaciones, un agente activo adicional puede ser un analgésico, tal como un opioide o una dihidrocodeína.

10

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (C)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15

en la que, R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, H, alifático C₁₋₃, halo o haloalifático C₁₋₃, o

en la que R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono intermedio al cual están unidos, forman una unidad estructural carbocíclico C₃₋₆;

20

L es un enlace o alquileo C₁₋₃;

Y es -O- o -S-;

25

W y X son, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₈ o alcoxi C₁₋₈;

R₄ y R₅ son ambos, independientemente, un arilo o heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carboxamido, ciano, -SO₃H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₈, alquilamino C₁₋₈ o di (alquilo C₁₋₈)amino; y

30

R₇ es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida.

En algunas realizaciones, al menos uno de R₄ y R₅ es fenilo no sustituido o sustituido. Al menos uno de R₄ y R₅ puede ser fenilo no sustituido, monosustituido o disustituido o 2-, 3- o 4-piridilo no sustituido, monosustituido o disustituido. R₄ y R₅ se pueden seleccionar independientemente de fenilo o piridilo no sustituido o sustituido.

35

Cuando R₄ y/o R₅ están sustituidos con alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₈, alquilamino C₁₋₈ o di (alquilo C₁₋₈)amino, los sustituyentes opcionales en alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquilamino C₁₋₈ y di (alquilo C₁₋₈)amino incluyen cualquier sustituyente como se describe en este documento para los sustituyentes en un grupo alifático, por ejemplo, halo, -NO₂, -CN, amino, alquilamino C₁₋₈, di (alquilo C₁₋₈)amino, -S(O)H o -CO₂H.

40

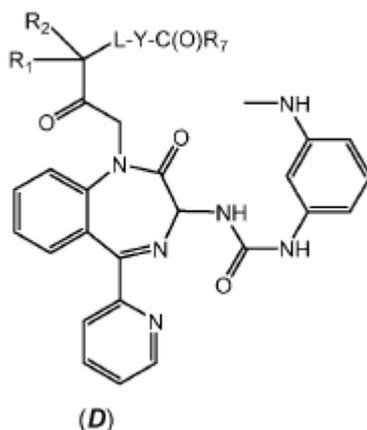
En algunas realizaciones, R₅ es fenilo que tiene un sustituyente meta elegido entre NHMe, NMeEt, NEt₂, F, Cl, Br, OH, OCH₃, NH₂, NMe₂, NO₂, Me, (CH₂)_n-CO₂H, CN, CH₂NMe₂, NHCHO y (CH₂)_n-SO₃H donde n es 0-2; fenilo no sustituido o 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente con un sustituyente seleccionado de F, Cl, CH₃ y CO₂H; y R₄ es 2-, 3- o 4-piridilo o fenilo.

45

En cualquiera de las realizaciones anteriores, W y X pueden ser independientemente H, halo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃. Preferiblemente, W y X son ambos H.

50

El compuesto de fórmula (C) puede ser un compuesto de fórmula (D):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R₁, R₂, L, Y y R₇ son como se definen en relación con la fórmula (C).

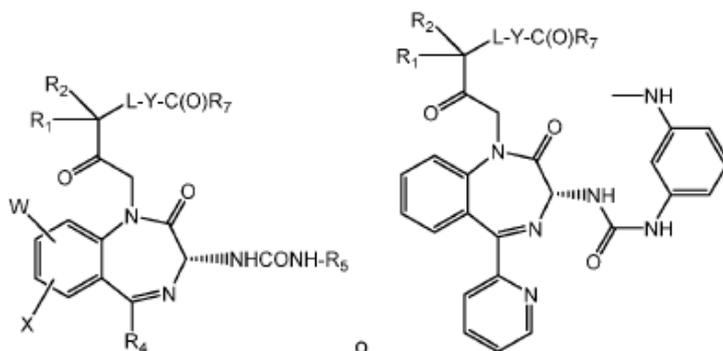
5 En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (C) o (D), donde R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono intermedio al que están unidos, forman una unidad estructural carbocíclico, la unidad estructural carbocíclico puede ser una unidad estructural carbocíclico C₃₋₄.

10 En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (C) o (D), R₁ y R₂ pueden ser cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₂, y L puede ser un enlace o alquileo C₁₋₃. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ pueden ser, cada uno independientemente, H o alquilo C₁₋₂, y L puede ser alquileo C₁ (-CH₂-).

15 En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (C) o (D), R₁ y R₂ pueden ser cada uno independientemente, alquilo C₁₋₂, L puede ser alquileo C₁₋₃ e Y puede ser -O-. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ pueden ser cada uno independientemente, alquilo C₁₋₂, L puede ser alquileo C₁ (-CH₂-) e Y puede ser -O-.

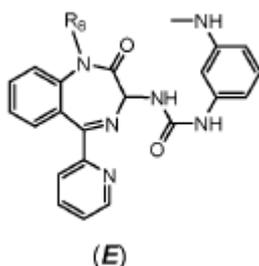
20 En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (C) o (D), R₇ puede ser alifático opcionalmente sustituido, por ejemplo R₇ puede ser alifático C₁₋₆ sustituido o no sustituido, preferiblemente alifático C₁₋₃ sustituido o no sustituido, más preferiblemente metilo.

Un compuesto de fórmula (C) o (D) puede, por ejemplo, ser un compuesto de fórmula

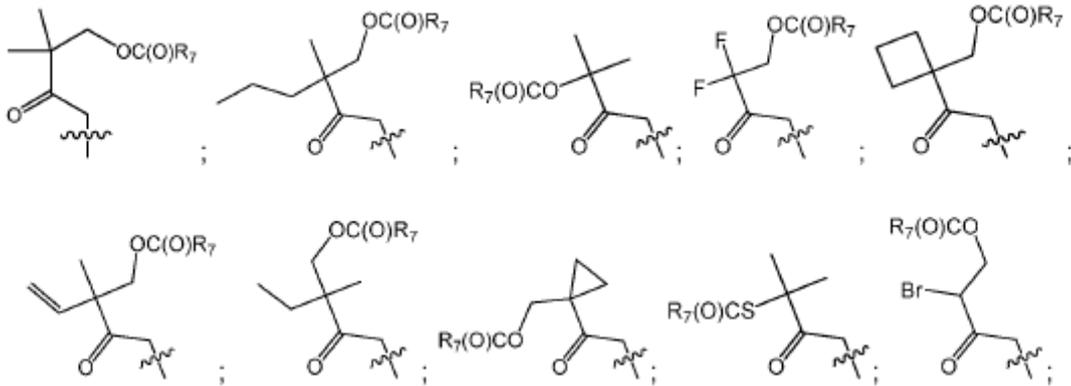


25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

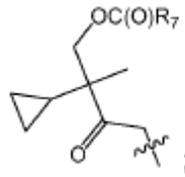
Un compuesto de fórmula (C) o (D) puede ser un compuesto de fórmula (E):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_8 se selecciona entre

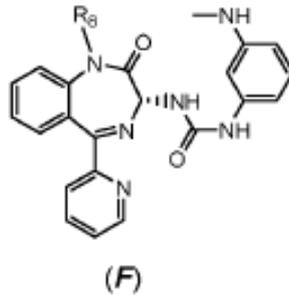


5 y

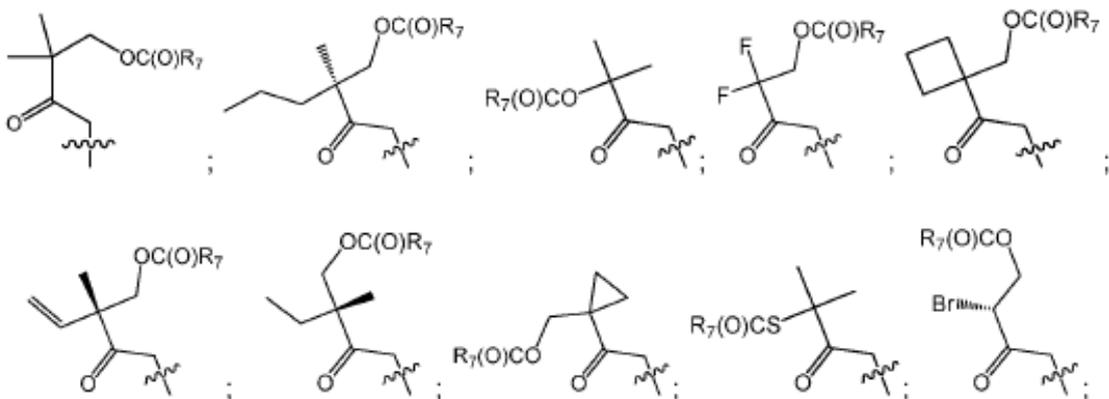


en la que R_7 es como se define para cualquiera de las realizaciones de fórmula (C) o (D) anteriores.

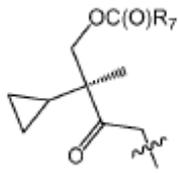
10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (E) puede ser un compuesto de fórmula (F):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, R_8 se selecciona de:

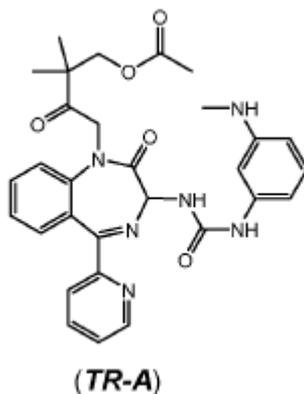


y



5 en la que R₇ es como se define para cualquiera de las realizaciones de fórmula (C) o (D) anteriores.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (C) o (D) es un compuesto (TR-A):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto (TR-A) es (TR2-A) o (TR3-A).

15 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica según cualquier realización del primer aspecto de la invención, o un compuesto según cualquier realización del segundo aspecto de la invención, para uso en terapia.

20 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica según cualquier realización del primer aspecto de la invención, o un compuesto según cualquier realización del segundo aspecto de la invención, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con los receptores CCK₂/gastrina, un trastorno causado o asociado con hipergastrinemia o un trastorno relacionado con el ácido gástrico. En algunas realizaciones, una composición o compuesto farmacéutico de la invención se puede usar para el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con células que portan el receptor CCK₂ o fallo o disfunción de una función fisiológica en la que está implicada la gastrina. Por lo tanto, se puede proporcionar una composición o compuesto de

25 la invención para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos que incluyen, sin limitación, una cualquiera o más de úlceras gástricas y duodenales, úlceras gástricas inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GORD), esófago de Barrett, ZES, hipergastrinemia inducida por un PPI u otro supresor de ácido (incluidos los efectos de la abstinencia) y afecciones causadas por hipergastrinemia (tales como pérdida ósea, calidad ósea deteriorada y fracturas óseas), gastritis (incluida la gastritis inducida por *H. pylori* y complicaciones de la gastritis atrófica crónica autoinmune, tales como carcinoides gástricos e hiperplasia de células ECL), tumores neuroendocrinos (no limitados a carcinoides gástricos), hiperplasia de células parietales, pólipos de la glándula fúndica, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer pancreático y cáncer de pulmón de células pequeñas. Las composiciones o compuestos farmacéuticos de la invención se pueden proporcionar para su uso en el tratamiento de tumores que comprenden células portadoras de

35 receptores CCK₂ (por ejemplo, tumores del páncreas, estómago, colon o tiroides medular, u otros tumores portadores de receptores CCK₂). Las composiciones o compuestos farmacéuticos de la invención también se pueden proporcionar para su uso en la prevención y/o tratamiento de un trastorno inducido por el fallo de una función fisiológica asociada con el receptor CCK₂ central o periférico, por ejemplo ansiedad, nocicepción, dolor, adicción a las drogas, dependencia analgésica o reacciones de abstinencia de analgesia. La composición o el compuesto farmacéutico se pueden proporcionar para su uso mediante administración con un agente activo adicional, por ejemplo, un agente citotóxico o un anticuerpo específico de tumor. La administración puede estar en una forma de dosificación única o formas de dosificación separadas, simultáneamente, secuencialmente o por separado.

45 En algunas realizaciones, la composición o el compuesto farmacéutico de la invención se proporciona para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con el ácido (por ejemplo, úlceras gástricas y duodenales,

gastritis, ulceración gástrica inducida por NSAID, GORD, esófago de Barrett, ZES o dispepsia) mediante administración en combinación con una histamina

5 El antagonista del receptor de H₂, PPI, inhibidor de ácido competitivo con potasio o cualquier otro supresor de ácido gástrico. La administración administrativa puede estar en una forma de dosificación única o formas de dosificación separadas, simultáneamente, secuencialmente o por separado.

10 En algunas realizaciones, la composición o el compuesto farmacéutico de la invención se proporciona para uso en el tratamiento de un tumor de páncreas, estómago, colon o tiroides medular, u otro tumor portador de receptor CCK₂, mediante administración en combinación con un terapia citotóxica o anticuerpo específico para tumores. La administración puede estar en una forma de dosificación única o formas de dosificación separadas, simultáneamente, secuencialmente o por separado.

15 En algunas realizaciones, la composición o el compuesto farmacéutico de la invención se proporciona para uso en el tratamiento del dolor mediante administración en combinación con un analgésico. La administración puede estar en una forma de dosificación única o formas de dosificación separadas, simultáneamente, secuencialmente o por separado.

20 En algunas realizaciones, la composición o el compuesto farmacéutico de la invención se proporciona para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno óseo (por ejemplo, pérdida ósea, deterioro de la calidad ósea y fracturas óseas) causado por hipergastrinemia, mediante la administración de una composición o compuesto farmacéutico de la invención, ya sea solo o en combinación con un PPI, un antagonista del receptor H₂ de histamina, un inhibidor de ácido competitivo con potasio o cualquier otro supresor de ácido gástrico. La administración puede estar en una forma de dosificación única o formas de dosificación separadas, simultáneamente, secuencialmente o por separado.

25 En este documento se describe un método para tratar o prevenir un trastorno asociado con los receptores CCK₂/gastrina, un trastorno causado o asociado con hipergastrinemia o un trastorno relacionado con el ácido gástrico en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz terapéuticamente de una composición farmacéutica según cualquier realización del primer aspecto de la invención, o un compuesto según cualquier realización del segundo aspecto de la invención, a dicho sujeto. Tales trastornos incluyen trastornos asociados con las células portadoras de receptores CCK₂ o el fallo o la disfunción de una función fisiológica en la que está implicada la gastrina. De acuerdo con lo anterior, los trastornos que se pueden tratar y/o prevenir mediante un método de la invención incluyen, sin limitación, una cualquiera o más de úlceras gástricas y duodenales, ulceración gástrica inducida por NSAID, dispepsia, GORD, esófago de Barrett, ZES, hipergastrinemia
30 inducida por un PPI u otro supresor de ácido (incluidos los efectos de la abstinencia) y afecciones causadas por hipergastrinemia (tal como pérdida ósea, calidad ósea deteriorada y fracturas óseas), gastritis (incluida gastritis inducida por *H. pylori* y complicaciones de gastritis atrófica crónica autoinmune, tales como carcinoides gástricos e hiperplasia de células ECL), tumores neuroendocrinos (no limitados a carcinoides gástricos), hiperplasia de células parietales, pólipos de la glándula fúndica, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer tiroideo medular, cáncer pancreático y cáncer de pulmón de células pequeñas. Los trastornos que pueden tratarse mediante un método de la invención incluyen tumores que comprenden células portadoras de receptores CCK₂ (por ejemplo, tumores del páncreas, estómago, colon o tiroides medular, u otros tumores portadores de receptores CCK₂). Los trastornos que pueden tratarse mediante un método de la invención también incluyen trastornos asociados con la disfunción de una función fisiológica controlada por el receptor CCK₂ central o periférico, por ejemplo ansiedad, nocicepción, dolor, adicción a las drogas, dependencia analgésica y reacciones de abstinencia de analgesia. De acuerdo con lo anterior,
40 en algunas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno asociado con la disfunción de una función fisiológica controlada por el receptor CCK₂ central o periférico, por ejemplo ansiedad, nocicepción, adicción a las drogas, dependencia de analgésicos o una reacción de abstinencia de analgesia. en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según cualquier realización del primer aspecto de la invención, o un compuesto según cualquier realización del segundo aspecto de la invención, a dicho sujeto.

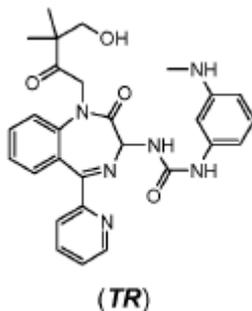
55 En este documento se describe un método para tratar o prevenir un trastorno relacionado con el ácido (por ejemplo, úlceras gástricas y duodenales, gastritis, ulceración gástrica inducida por NSAID, GORD, esófago de Barrett, ZES o dispepsia) en un sujeto que lo necesite., que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, o un compuesto según cualquier realización del segundo aspecto de la invención, en combinación con un antagonista del receptor H₂ de histamina, PPI, inhibidor de ácido competitivo con potasio o cualquier otro supresor de ácido gástrico. La administración puede estar en una forma de dosificación única o formas de dosificación separadas, simultáneamente, secuencialmente o por separado.

60 En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar un tumor del páncreas, el estómago, el colon o la tiroides medular, u otro tumor portador del receptor CCK₂ en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un composición o compuesto farmacéutico de la invención en combinación con una terapia citotóxica o un anticuerpo específico de tumor. La administración puede estar en una forma de dosificación única o formas de dosificación separadas, simultáneamente, secuencialmente o por separado.

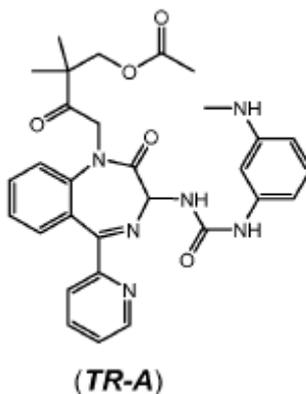
5 En este documento se describe un método para tratar el dolor en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o compuesto farmacéutico de la invención en combinación con un analgésico. La administración puede estar en una forma de dosificación única o formas de dosificación separadas, simultáneamente, secuencialmente o por separado.

10 En este documento se describe un método para tratar o prevenir un trastorno óseo (por ejemplo, pérdida ósea, deterioro de la calidad ósea y fracturas óseas) causado por hipergastrinemia en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o compuesto farmacéutico de la invención, ya sea solo o en combinación con un PPI, un antagonista del receptor H₂ de histamina, un inhibidor de ácido competitivo con potasio o cualquier otro supresor de ácido gástrico. La administración puede estar en una forma de dosificación única o formas de dosificación separadas, simultáneamente, secuencialmente o por separado.

15 En este documento se describe el uso de un compuesto de fórmula (A) o (B), o una sal, éster, tioéster, sal de un éster o tioéster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define con respecto al primer aspecto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno mediado por los receptores CCK₂/gastrina, un trastorno causado o asociado con hipergastrinemia o un trastorno relacionado con el ácido gástrico. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (C) o (D) como se define con respecto al primer y segundo aspectos de la invención. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (A) o (B) es un compuesto (TR):

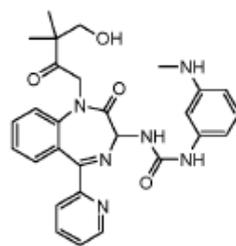


25 o una sal, éster, sal de un éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, un compuesto de fórmula (TR-A):



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

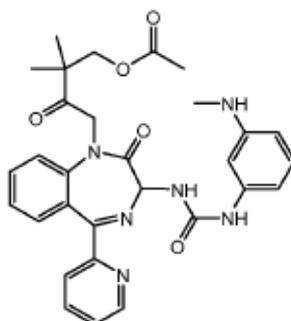
35 En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (A) o (B), o una sal, éster, tioéster, sal de un éster o tioéster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define con respecto al primer aspecto de la invención para uso como medicamento. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (C) o (D) como se define con respecto al primer o segundo aspectos de la invención. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (A) o (B) es un compuesto (TR):



(TR)

o una sal, éster, sal de un éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento. Por ejemplo, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula (TR-A):

5

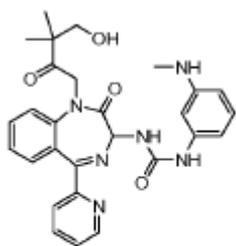


(TR-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 El medicamento se puede usar para la prevención o el tratamiento de un trastorno mediado por los receptores CCK₂/gastrina, un trastorno causado o asociado con hipergastrinemia o un trastorno relacionado con el ácido gástrico, como se describe en este documento.

15 En un sexto aspecto, la invención proporciona un compuesto aislado de fórmula (A) o (B), o una sal, éster, tioéster, sal de un éster o tioéster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define con respecto al primer aspecto de la invención. Preferiblemente, el compuesto aislado de fórmula (A) o (B) es un compuesto aislado (TR):

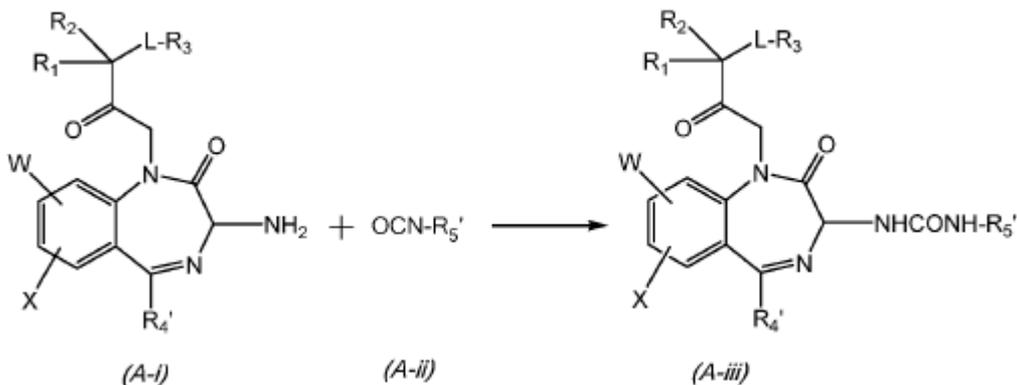


(TR)

20 o una sal, éster, sal de un éster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

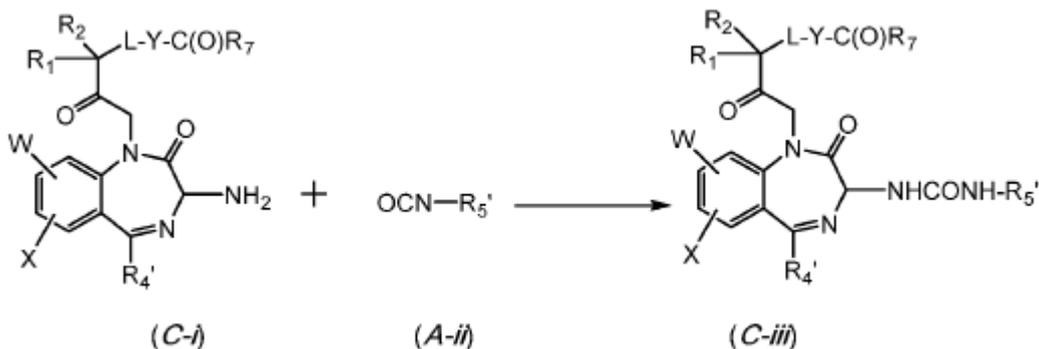
25 En cualquier aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (A), (B), (C), (D) o (E) se puede proporcionar como una mezcla racémica de enantiómeros, una mezcla no racémica de enantiómeros o como un enantiómero único en forma ópticamente pura. En cualquier aspecto de la invención, (TR) se puede proporcionar como la mezcla racémica (TR1) de los enantiómeros (TR2) y (TR3), una mezcla no racémica de los enantiómeros (TR2) y (TR3) o como un solo enantiómero (TR2 o TR3) en forma ópticamente pura. En cualquier aspecto de la invención, (TR-A) se puede proporcionar como una mezcla racémica (TR1-A) de los enantiómeros (TR2-A) y (TR3-A), una mezcla no racémica de los enantiómeros (TR2-A) y (TR3-A) o como un enantiómero único (TR2-A) o (TR3-A) en forma ópticamente pura.

30 En un séptimo aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (A-iii):

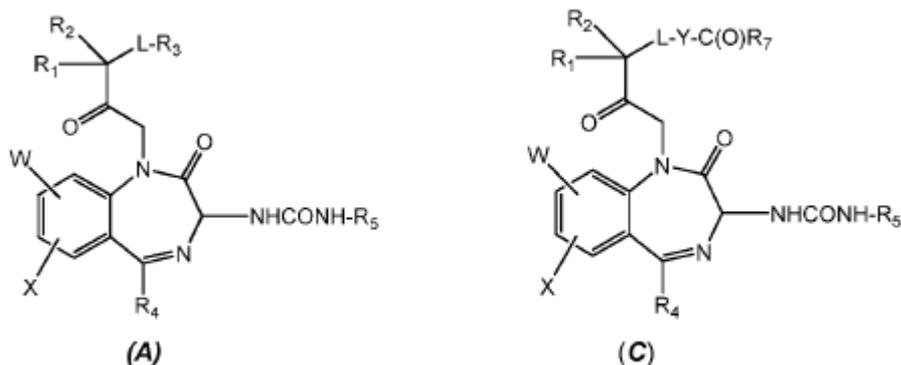


5 dicho procedimiento comprende acoplar un compuesto de fórmula (A-i) con un compuesto de fórmula (A-ii) para formar un compuesto de fórmula (A-iii); en la que, R₁, R₂, L, W y X son como se definen en este documento en relación con el primer y segundo aspectos de la invención, R₃ es -OR₆, -SR₆, -OC(O)R₇ o -SC(O)R₇, R₆ es hidrógeno o alquilo (preferiblemente metilo), R₇ es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida; y R₄' y R₅' son, independientemente, un arilo o heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carboxamido, ciano, -SO₃H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₈, alquilamino C₁₋₈ o di(alquilo C₁₋₈)amino; o una forma protegida de los mismos. El acoplamiento se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente aprótico orgánico. El disolvente puede ser, por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, o una mezcla de los mismos. Se apreciará que las realizaciones descritas en este documento en relación con R₄ y R₅ en los aspectos primero y segundo de la invención se aplican *mutatis mutandis* a R₄' y R₅'.

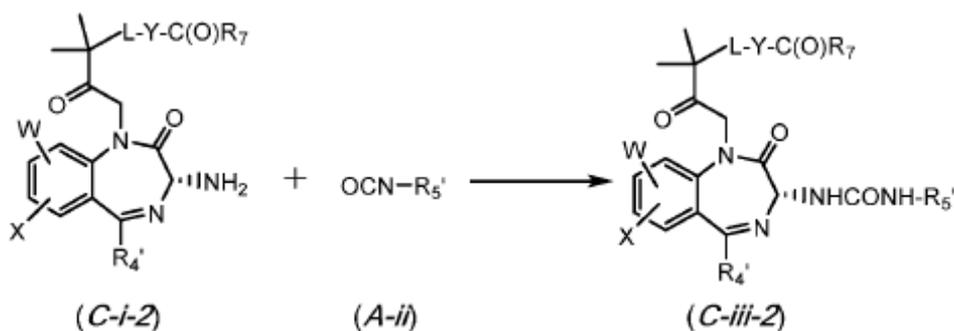
En algunas realizaciones, el procedimiento comprende acoplar un compuesto de fórmula (C-i) con un compuesto de fórmula (A-ii) para formar un compuesto de fórmula (C-iii).



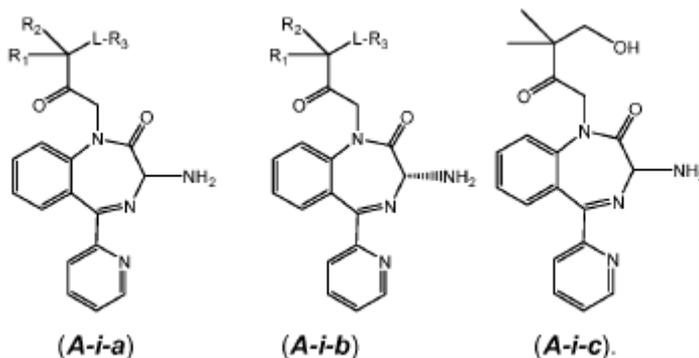
20 Cuando R₄' y/o R₅' se proporcionan como una forma protegida, el procedimiento puede comprender la etapa adicional de desproteger el compuesto de fórmula (A-iii) o (C-iii) para formar un compuesto de fórmula (A) o (C)



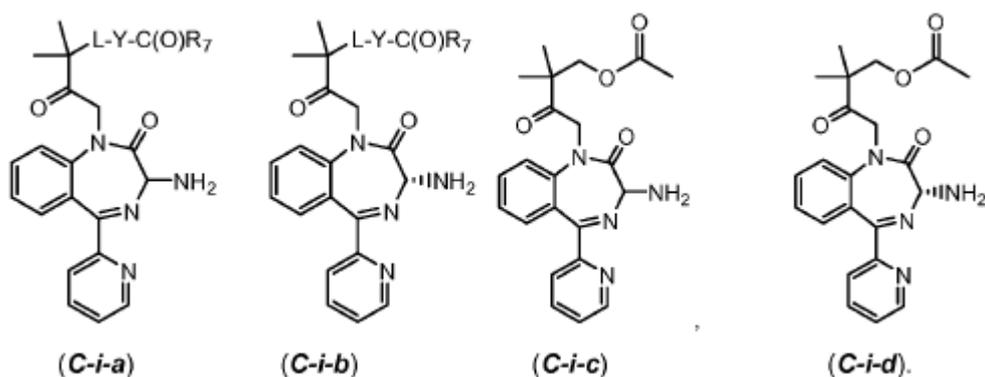
- en las que R_1 y R_2 son cada uno, independientemente, H, alifático C_{1-3} , halo o haloalifático C_{1-3} , o en la que R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono intermedio al cual están unidos, forman una unidad estructural carbocíclico C_{3-6} ; L es un enlace o alquileo C_{1-3} ; R_3 es $-OR_6$, $-SR_6$, $-OC(O)R_7$ o $-SC(O)R_7$; W y X son, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} ; R_4 y R_5 son ambos, independientemente, un arilo o heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carboxamido, ciano, $-SO_3H$ y alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-8} , alquilamino C_{1-8} o di (alquilo C_{1-8})amino; R_6 es hidrógeno o alquilo (preferiblemente metilo); y R_7 es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida.
- 5
- 10 Cuando el procedimiento forma un compuesto de fórmula (A) en la que R_3 es $-OC(O)R_7$ o $-SC(O)R_7$, o un compuesto de fórmula (C), el procedimiento puede comprender opcionalmente la etapa adicional de convertir $-OC(O)R_7$ o $-SC(O)R_7$ a $-OH$ o $-SH$ por exposición a ácido o base. Por ejemplo, esta etapa puede implicar la exposición al K_2CO_3 , en metanol y agua.
- 15 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (C-i) es un compuesto de fórmula (C-i-2), que puede acoplarse con un compuesto de fórmula (A-ii) para formar un compuesto de fórmula (C-iii-2):



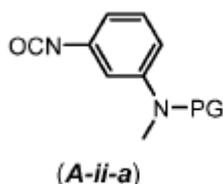
- 20 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (A-i) es un compuesto de fórmula (A-i-a) (por ejemplo, un compuesto de fórmula (A-i-b)), preferiblemente un compuesto de fórmula (A-i-c):



- 25 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (C-i) es un compuesto de fórmula (C-i-a) (por ejemplo, un compuesto de fórmula (C-i-b)), preferiblemente un compuesto de fórmula (C-i-c), más preferiblemente un compuesto de fórmula (C-i-d):



En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (A-ii) es un compuesto de fórmula (A-ii-a):



5

en la que PG es un grupo protector, preferiblemente un grupo protector Boc. El acoplamiento de un compuesto de fórmula (C-i-a) o (C-i-d) con un compuesto de fórmula (A-ii-a), seguido de desprotección, produce un compuesto de fórmula (TR-A) o (TR2-A), respectivamente. El acoplamiento de un compuesto de fórmula (A-i-a) con un compuesto de fórmula (A-ii-a), seguido de desprotección, produce un compuesto de fórmula (TR).

10

En algunas realizaciones, donde el compuesto de fórmula (C-i) es un compuesto de fórmula (C-i-2), el procedimiento puede comprender la resolución quiral de un compuesto de fórmula (C-i), en forma de una mezcla de sus enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica, para proporcionar un compuesto de fórmula (C-i-2), en la que la resolución quiral se lleva a cabo con un ácido quiral en un disolvente. En la resolución quiral, el ácido quiral puede ser, por ejemplo, ácido R-mandélico, ácido R-alcanfor-10-sulfónico o ácido dibenzoil D-tartárico, preferiblemente ácido R-mandélico. El disolvente puede ser, por ejemplo, acetonitrilo, isopropanol o acetato de etilo, preferiblemente acetonitrilo. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender la etapa de resolver racémico (C-i-a) para formar (C-i-b), antes de acoplar (C-i-d) con un compuesto de fórmula (A-ii-a) para formar un compuesto de fórmula (TR2-A). La resolución quiral puede implicar la formación de la sal de ácido quiral respectivo de un compuesto de fórmula (C-i-2) mediante la exposición del compuesto de fórmula (C-i) a un ácido quiral en disolvente. Esto puede ser seguido por la conversión de la sal en el compuesto de base libre de fórmula (C-i-2), por ejemplo usando NaHCO₃. Se apreciará que el enantiómero (S) también se puede producir mediante la resolución quiral correspondiente.

15

20

Se apreciará que los compuestos de fórmulas (A-i), (A-iii), (C-i), (C-iii), (A-i-a), (A-i-c), (C-i-a) y (C-i-c) se pueden proporcionar como una mezcla racémica de enantiómeros, una mezcla no racémica de los enantiómeros o como un enantiómero único en forma ópticamente pura.

25

Realizaciones descritas en este documento en relación con R₁, R₂, R₃, L, W, X, R₄, R₅, R₆ y R₇ para compuestos de fórmulas (A), (B), (C), (D), (E), (F), (TR) y (TR-A) en los aspectos primero y segundo de la invención, se aplican *mutatis mutandis* al séptimo aspecto de la invención.

30

En un octavo aspecto, la invención proporciona un intermedio de fórmula (A-i), (C-i) o (C-i-2) como se define en relación con el séptimo aspecto de la invención. En algunas realizaciones, el intermedio es un compuesto de fórmula (A-i-a), (A-i-b), (A-i-c), (C-i-a), (C-i-b), (C-i-c) o (C-i-d).

35

En un noveno aspecto, la invención proporciona un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (C-i-2) en el que el procedimiento comprende la resolución quiral de un compuesto de fórmula (C-i), en forma de una mezcla de sus enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica, la resolución quiral comprende exponer el compuesto de fórmula (C-i) a un ácido quiral en un disolvente. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende la resolución quiral del compuesto (C-i-a) para producir el compuesto (C-i-b). Preferiblemente, el procedimiento comprende la resolución quiral del compuesto (C-i-c) para producir el compuesto (C-i-d). El ácido quiral puede ser, por ejemplo, ácido R-mandélico, ácido R-alcanfor-10-sulfónico o ácido dibenzoil D-tartárico, preferiblemente ácido R-mandélico. El disolvente puede ser, por ejemplo, acetonitrilo, isopropanol o acetato de etilo, preferiblemente acetonitrilo. La resolución quiral puede implicar la formación de la sal de ácido quiral respectiva de

40

45

un compuesto de fórmula (C-i-2) mediante la exposición del compuesto de fórmula (C-i) a un ácido quiral en disolvente. Esto puede ser seguido por la conversión de la sal en el compuesto de base libre de fórmula (C-i-2), por ejemplo, usando NaHCO_3 . Se apreciará que el enantiómero (S) también se puede producir mediante la resolución quiral correspondiente.

5

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra una media de gráficos de concentración de H^+ después de la administración de dosis (TR2-A) en combinación con infusión de pentagastrina.

10

Descripción detallada

Los significados de los términos usados en la especificación de la presente solicitud se explicarán a continuación, y la presente invención se describirá en detalle.

15

El término "alifático", como se usa en este documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica sustituido o no sustituido, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. Los grupos alifáticos incluyen grupos alquilo, alqueno, alquino lineales, ramificados o cíclicos sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno. En diversas realizaciones, un grupo alifático tiene 1 a 12, 1 a 8, 1 a 6 o 1 a 3 carbonos. Por ejemplo, alifático C_{1-3} abarca alquilo C_{1-3} , alqueno y alquino y ciclopropilo de cadena lineal y ramificado. El término "heteroalifático" significa un grupo alifático en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

20

25

El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Un "alqueno" es un grupo metileno o polimetileno, esto es, $-(\text{CH}_2)_n-$, en la que n es un número entero positivo. Un alqueno puede ser no sustituido o sustituido. Un alqueno sustituido es un grupo alqueno en el que uno o más átomos de metileno hidrógeno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes apropiados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido. Una cadena de alqueno también puede estar sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

30

El término "grupo carbocíclico" se refiere a un grupo alifático cíclico e incluye, por ejemplo, unidades estructurales cicloalquilo.

35

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático C_{6-14} (preferiblemente C_{6-10}), que comprende uno a tres anillos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo de arilo, tomados junto con los átomos del anillo intermedio, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros o un anillo no aromático de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. De este modo, el término "arilo", como se usa en este documento, incluye grupos en los que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos heteroaromáticos, cicloalifáticos o heterocíclicos, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

40

45

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-" se refieren a un grupo aromático que tiene 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a cuatro heteroátomos como los átomos del anillo. El término "heteroátomo" se refiere a N, O, o S. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el heteroarilo, tomados junto con los átomos del anillo intermedio, forman un aromático fusionado opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. De este modo, los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en este documento, también incluyen grupos en los que se fusiona un anillo heteroaromático a uno o más anillos aromáticos, cicloalifáticos o heterocíclicos, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático.

50

Como se usa en este documento, "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

55

Como se usa en este documento, "haloalifático" se refiere a una unidad estructural alifática como se definió anteriormente, sustituido por una o más unidades estructurales halo.

60

Como se usa en este documento, "alcoxi" se refiere a una unidad estructural -O-alquilo. El alquilo es como se define en este documento y, de acuerdo con lo anterior, puede estar opcionalmente sustituido como se define en este documento por sustituyentes opcionales de una unidad estructural alifática.

60

Como se usa en este documento, "carboxamido" se refiere a una unidad estructural $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, en el que cada R es, independientemente, H o alifático, preferiblemente H.

65

Como se usa en este documento, "amino" se refiere a $-NH_2$, "alquilamino" se refiere a $-NH$ alquilo y "dialquilamino" se refiere a $-N$ (alquilo) $_2$, en la que cada alquilo puede ser igual o diferente.

Como se usa en este documento, el término "comprende" significa "incluye, pero no se limita a".

El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que un radical hidrógeno de una unidad estructural designada se reemplaza con el radical de un sustituyente específico, siempre que la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente factible. La frase "uno o más sustituyentes", como se usa en este documento, se refiere a un número de sustituyentes que es igual a uno al número máximo de sustituyentes posibles en base al número de sitios de unión disponibles. A menos que se indique lo contrario, cuando están presentes múltiples sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Un grupo arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido. Los sustituyentes apropiados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R'$, $-C(R')=C(R')_2$, $-C\equiv C-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_3R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-O-C(O)R'$, $-O-CO_2R'$, $-OC(O)N(R')$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-P(O)(R')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-O-P(O)-OR'$, en el que R' , independientemente, es hidrógeno o una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida, o dos ocurrencias de R' se toman junto con su (s) átomo (s) intermedio (s)) para formar un anillo aromático, heteroaromático, cicloalifático o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

Un grupo alifático o heteroalifático, que incluye anillos carbocíclicos o heterocíclicos, puede estar "opcionalmente sustituido". A menos que se defina lo contrario, los sustituyentes apropiados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático opcionalmente sustituido, se seleccionan de los enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo e incluyen adicionalmente lo siguiente: $=O$, $=S$, $=C(R')_2$, donde R' es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Además de los sustituyentes definidos anteriormente, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático también incluyen y generalmente se seleccionan de R' , $-N(R')_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2N(R')_2$, en la que cada R' se define anteriormente. Un átomo de nitrógeno del anillo de un anillo heterocíclico o heterocíclico no aromático también se puede oxidar para formar el compuesto N-hidroxi o N-óxido correspondiente.

Como se usa en este documento, una "forma protegida" de un compuesto se refiere a un compuesto en el que una unidad estructural funcional está protegida por un grupo protector. La unidad estructural funcional que se va a proteger puede ser hidroxilo, carboxilo, amino o alquilamino. De este modo, una forma protegida como se usa en este documento puede comprender un hidroxilo protegido, carboxilo protegido o una unidad estructural amino o alquilamino protegida. La protección implica el bloqueo temporal de la unidad estructural para que una reacción se pueda llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. Un amino o alquilamino protegido puede estar protegido por un grupo protector, seleccionado entre grupos protectores que incluyen, pero no se limitan a, carbamatos (incluidos metil, etil y etil carbamatos sustituidos (por ejemplo, Troc), carbobenciloxi (Cbz), tert-butiloxicarbonilo (BOC)), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC)), p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz o MeOZ), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB) 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), succinilo (Suc), metoxisuccinilo (MeOSuc), formilo, grupos protectores de uretano, tosilo (Ts), otras sulfonamidas (por ejemplo, Nosyl & Nps). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, como se detalla en este documento, se usan ciertos grupos protectores de oxígeno de ejemplo. Un hidroxilo o carboxilo protegido puede estar protegido por un grupo protector de oxígeno, seleccionado de grupos protectores que incluyen, pero no se limitan a, acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), pivaloilo (Piv), éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos (por ejemplo, MOM (metoximetiléter), β -metoxietoximetiléter (MEM), MTM (metiltimetiléter), BOM (benciloximetiléter), p-metoxibencilo (PMB), PMBM (p-metoxibenciloximetiléter)), éteres etílicos sustituidos, etoxietil éteres, bencil éteres sustituidos, metoxitritilo (MMT), tetrahidropirano (THP), tritilo (Tr), silil éteres (por ejemplo, TMS (trimetilsilil éter), TES (trietilsililéter), TIPS (triisopropilsilil éter), TBDMS (t-butildimetilsilil éter), tribencil silil éter, TBDPS (t-butildifenil silil éter, TOM (tri-isopropilsililoximetil)), ésteres (por ejemplo, formiato, acetato, benzoato (Bz), trifluoroacetato, dicloroacetato), carbonatos, acetales cíclicos y cetales. Se apreciará que la presente invención no pretende ser limitada a estos grupos protectores; más bien, se puede identificar fácilmente una variedad de grupos protectores equivalentes adicionales usando los criterios anteriores y utilizarlos en la presente invención. Además, se describe una variedad de grupos protectores en "Protective Groups in Organic Synthesis" Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

En este documento se usa un "disolvente aprótico orgánico" de acuerdo con la terminología estándar en la técnica para referirse a un disolvente orgánico que es incapaz de actuar como un donante de protones. Los disolventes apróticos incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, hexano, pentano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, éter dietílico y cloroformo.

Los compuestos de fórmula (A), (B), (C), (D), (E), (F), (TR), (TR2), (TR-A) y (TR2-A), y realizaciones de los mismos como se describe en este documento, son antagonistas del receptor CCK_2 /gastrina. Las composiciones y

compuestos farmacéuticos de la presente invención son útiles para la prevención y/o el tratamiento de trastornos asociados con los receptores CCK₂/gastrina, trastornos causados o asociados con hipergastrinemia y trastornos relacionados con el ácido gástrico. Tales trastornos incluyen trastornos asociados con las células portadoras de receptores CCK₂ o el fallo o la disfunción de una función fisiológica en la que está implicada la gastrina. De acuerdo con lo anterior, los ejemplos de trastornos que se pueden tratar y/o prevenir incluyen, sin limitación, una cualquiera o más de úlceras gástricas y duodenales, ulceración gástrica inducida por NSAID, dispepsia, GORD, esófago de Barrett, ZES, hipergastrinemia inducida por un PPI u otro supresor de ácido (incluidos los efectos de la abstinencia) y afecciones causadas por hipergastrinemia (como pérdida ósea, calidad ósea deteriorada y fracturas óseas), gastritis (incluida gastritis inducida por *H. pylori* y complicaciones de gastritis atrófica crónica autoinmune, tales como carcinoides gástricos e hiperplasia de células ECL), tumores neuroendocrinos (no limitados a carcinoides gástricos), hiperplasia de células parietales, pólipos de la glándula fúndica, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer pancreático y cáncer de pulmón de células pequeñas. Las composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles para la prevención y/o el tratamiento de trastornos inducidos por la disfunción de una función fisiológica controlada por el receptor CCK₂ central o periférico, por ejemplo, ansiedad, nocicepción, dolor, adicción a las drogas, dependencia analgésica y reacciones de abstinencia de analgesia.

Las composiciones de la invención, cuando se usan para prevenir o tratar un trastorno, se pueden administrar en una "cantidad eficaz". Por "cantidad eficaz" se entiende una "cantidad terapéuticamente eficaz", a saber, una cantidad de compuesto suficiente, tras la administración de dosis única o dosis múltiples, para causar una disminución detectable en la gravedad de la enfermedad, para prevenir el avance de una enfermedad o aliviar los síntomas de la enfermedad más allá de lo esperado en ausencia de tratamiento. Un sujeto que se va a tratar de acuerdo con un método de tratamiento de la invención es preferiblemente un sujeto humano.

Las composiciones de la invención son útiles para reducir la gravedad de los síntomas de cualquiera de los trastornos anteriores que se van a tratar. Las composiciones de la invención también son útiles para la administración a pacientes susceptibles, en riesgo o que padecen cualquiera de los trastornos anteriores. Las composiciones útiles para la prevención de los trastornos anteriores no son necesarias para prevenir la aparición absoluta del trastorno en todos los casos, pero pueden prevenir o retrasar la aparición del trastorno cuando se administra a un paciente susceptible o en riesgo de sufrir el trastorno. Uno o más de los trastornos anteriores pueden estar presentes en un sujeto en combinación y, de acuerdo con lo anterior, una composición farmacéutica de la invención puede tratar uno o más de los trastornos anteriores en combinación.

Los compuestos de fórmula (A), (B), (C), (D), (E), (F), (TR) y (TR-A), y las realizaciones de los mismos como se describen en este documento, tienen al menos un átomo de carbono quiral y puede tener más de un átomo de carbono quiral. La invención incluye cualquier forma enantiomérica, a cualquier nivel de pureza óptica, y mezclas de los mismos, tanto racémicas como no racémicas. De acuerdo con lo anterior, todas las formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en este documento forman parte de la invención. Por ejemplo, el compuesto (TR) tiene un átomo de carbono quiral y se entiende que la invención incluye tanto formas enantioméricas, a cualquier nivel de pureza óptica, como mezclas de las mismas, tanto racémicas como no racémicas. Una forma ópticamente pura de un enantiómero como se menciona en este documento tiene un exceso enantiomérico (ee) de al menos 90%, preferiblemente al menos 95%, más preferiblemente al menos 98%, e incluso más preferiblemente al menos 99%. El ee se puede evaluar, por ejemplo, por HPLC quiral.

Los compuestos descritos en este documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, por ejemplo con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. Los compuestos de fórmula (A), (B), (C), (D), (E), (F), (TR), (TR₂), (TR-A) y (TR₂-A), y realizaciones del mismo tal como se describe en este documento, sus enantiómeros y sus mezclas, se pueden proporcionar como el compuesto libre o como una sal o hidrato apropiado del mismo. Las sales deben ser aquellas que sean farmacéuticamente aceptables, y las sales e hidratos se pueden preparar por métodos convencionales, tales como poner en contacto un compuesto de la invención con un ácido o base cuyo ion de contraparte no interfiere con el uso previsto del compuesto. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen hidrohalegenados, sales de ácido inorgánico, sales de ácido carboxílico orgánico, sales de ácido sulfónico orgánico, sal de aminoácido, sales de amonio cuaternario, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y similares. Los compuestos básicos pueden formar sales de adición de ácido no tóxicas con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos, esto es, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacárate, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, sales de toluenosulfonato y pamoato. Los compuestos ácidos pueden formar sales con diversos cationes farmacológicamente aceptables, incluidas sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, particularmente sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro. Los compuestos que incluyen una unidad estructural básica o ácida también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se transforma in vivo para producir un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable, por diversos mecanismos, por ejemplo, por esterasa, amidasa, fosfatasa, metabolismo oxidativo y/o reductor.

5 Un éster o tioéster de un compuesto de fórmula (A), (B) o (TR) es un compuesto en el que el H de R₃ (-OH o -SH) se reemplaza por una unidad estructural -C(O)R, en la que R es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida. También se puede formar un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo -OH o -SH del R₃ con un grupo tales como -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆alquilo)₂), un alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo (C₁₋₆) alquilcarboniloximetil, 1-metil-1-((C₁₋₆) alquilcarboniloxi)etilo, alcoxycarboniloximetilo (C₁₋₆)), *N*-alcoxycarbonilaminometilo (C₁₋₆), succinoilo, o un α -aminoalquilcarbonilo (por ejemplo un L-aminoácido de origen natural).

15 La invención incluye la provisión de compuestos como se describe en este documento en forma sustancialmente amorfa o sustancialmente cristalina. Por ejemplo, la invención abarca el compuesto (TR2-A) en forma sustancialmente amorfa o sustancialmente cristalina. "Sustancialmente cristalino" y "sustancialmente amorfo" se refiere a un compuesto que puede ser al menos un porcentaje en peso particular cristalino o amorfo, respectivamente. En algunas realizaciones, sustancialmente cristalino o sustancialmente amorfo se refiere a compuestos que son al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% o al menos 95% cristalinos o amorfos, respectivamente.

20 Una composición farmacéutica de la invención puede comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo portadores, diluyentes, agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, odorantes, sales, soluciones reguladoras, agentes de recubrimiento y antioxidantes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes y técnicas apropiados para formular composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000). Los excipientes apropiados incluyen, sin limitación, almidón de grado farmacéutico, manitol, lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido alginico, sacarina de sodio, talco, celulosa, derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa) glucosa, sacarosa (u otro azúcar), carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de sodio, fosfato de calcio, gelatina, agar, pectina, aceite de parafina líquido, aceite de oliva, alcohol, detergentes, emulsionantes o agua (preferiblemente estéril) de grado farmacéutico.

35 Una composición farmacéutica puede comprender además un adyuvante y/o uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

40 Se puede proporcionar una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria, generalmente se proporcionará en un recipiente sellado y se puede proporcionar como parte de un kit. Dicho kit normalmente (aunque no necesariamente) incluirá instrucciones de uso. Puede incluir una pluralidad de dichas formas de dosificación unitarias.

45 Una composición farmacéutica se puede adaptar para la administración por cualquier ruta apropiada, por ejemplo, por vía oral, bucal o sublingual o por vía parenteral, incluyendo la administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal e intradérmica, rectal y tópica, y la inhalación. Tales composiciones se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo mezclando el ingrediente activo con un excipiente (s) en condiciones estériles.

50 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; como polvos o gránulos; como soluciones, jarabes o suspensiones (en líquidos acuosos o no acuosos; o como espumas o látigos comestibles; o como emulsiones). Los excipientes apropiados para comprimidos o cápsulas de gelatina dura incluyen lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, ácido esteárico o sales de los mismos. Los excipientes apropiados para uso con cápsulas de gelatina blanda incluyen, por ejemplo, agua o aceites (por ejemplo, aceites vegetales, aceite de parafina líquido o aceite de oliva), ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc. Para la preparación de soluciones y jarabes, excipientes que se pueden usar, por ejemplo, agua, polioles y azúcares. Para la preparación de suspensiones, se pueden usar aceites (por ejemplo, aceites vegetales) para proporcionar suspensiones de aceite en agua o agua en aceite.

60 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados a dosis medidas.

65 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal) incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, soluciones reguladoras, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea sustancialmente isotónica con la sangre del recipiente previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, agentes espesantes y agentes humectantes. Los excipientes que se pueden

usar para soluciones inyectables incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los vehículos acuosos apropiados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas pueden, por ejemplo, incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, goma de tragacanto, polivinilpirrolidona y agentes humectantes tales como lecitina. Las composiciones se pueden presentar en envases de dosis unitarias o multidoses, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y se pueden almacenar en una condición liofilizada (liofilizada) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención es una formulación de depósito, formulada para proporcionar una liberación controlada del fármaco en el torrente sanguíneo durante un periodo de, por ejemplo, semanas o meses, dependiendo de la formulación exacta. Una formulación de depósito puede ser, por ejemplo, una formulación de nanopartículas de nanopartículas que comprende un compuesto de fórmula (A), (B), (C), (D), (E), (F), (TR), (TR2), (TR-A) o (TR2-A), o cualquier realización de los mismos como se describe en este documento, y uno o más excipientes, por ejemplo, estabilizadores de superficie, agentes de carga o portadores, o una formulación que comprende un compuesto de fórmula (A), (B), (C), (D), (E), (F), (TR), (TR2), (TR-A) o (TR2-A), o cualquier realización de los mismos como se describe en este documento, encerrado en nanopartículas micelares. Una formulación de depósito generalmente se inyecta por vía subcutánea o intramuscular, para producir un depósito de fármaco en el músculo o debajo de la piel. Una formulación de depósito suele ser sólida o a base de aceite.

Las composiciones de la invención, cuando se usan para prevenir o tratar un trastorno, se pueden administrar en una "cantidad eficaz". Para su uso como monoterapia única, por "cantidad eficaz" se entiende una "cantidad terapéuticamente eficaz", a saber, una cantidad de compuesto suficiente, después de la administración de dosis única o dosis múltiples, para causar una disminución detectable en la gravedad de la enfermedad, para evitar el avance de una enfermedad o aliviar los síntomas de la enfermedad más allá de lo esperado en ausencia de tratamiento. En el caso en el que la invención se usa en combinación con otro agente por una "cantidad eficaz" se entiende que es una cantidad suficiente en combinación con otro agente cuando se administra mediante una administración de dosis única o múltiple para causar una disminución detectable en la gravedad de la enfermedad, para prevenir el avance de una enfermedad o aliviar los síntomas de la enfermedad más allá de lo esperado en ausencia de tratamiento o tratamiento con el segundo agente cuando se administra solo. La "cantidad eficaz" cuando se usa como monoterapia puede o no ser la misma que en combinación con un segundo agente.

Las dosis de la sustancia de la presente invención pueden variar entre amplios límites, dependiendo de una variedad de factores que incluyen la enfermedad o trastorno que se va a tratar, la edad, el peso y el estado del individuo que se va a tratar, la vía de administración, etc. Un médico determinará en última instancia las dosis apropiadas que se utilizarán. Por lo general, sin embargo, la dosis diaria (ya sea administrada como una dosis o dosis divididas múltiples) adoptada para cada vía de administración cuando se administra un compuesto de la invención será de 0.001 a 5,000 mg/día, generalmente de 1 a 1,000 mg/día, más generalmente de 2 a 200 mg/día, y aún más generalmente de 2 a 50 mg/día. Una dosis típica puede ser, expresada como dosis por unidad de peso corporal, entre 0.01 µg/kg y 50 mg/kg, preferiblemente entre 10 µg/kg y 10 mg/kg, por ejemplo entre 100 µg/kg y 2 mg/kg.

Los siguientes ejemplos describen compuestos de ejemplo de la invención, (TR), que incluye los enantiómeros (TR2) y (TR3) en forma ópticamente pura o cualquier mezcla de estos enantiómeros, y (TR2-A). Se ha demostrado que estos compuestos son antagonistas del receptor CCK₂/gastrina que muestran propiedades favorables en comparación con los de YF476 para un uso exitoso como medicamento. Estas propiedades incluyen solubilidad mejorada, biodisponibilidad, estabilidad en forma amorfa y selectividad para el receptor CCK₂ (sobre el receptor CCK₁).

Ejemplos

Abreviaturas

DCM	diclorometano
DIPEA	N, N'-diisopropiletilamina
DMF	N, N'-dimetilformamida
DMS	dimetil sulfato
GC	cromatografía de gases
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
Mel	yoduro de metilo
MTBE	metiltert-butiléter
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
UV	ultravioleta

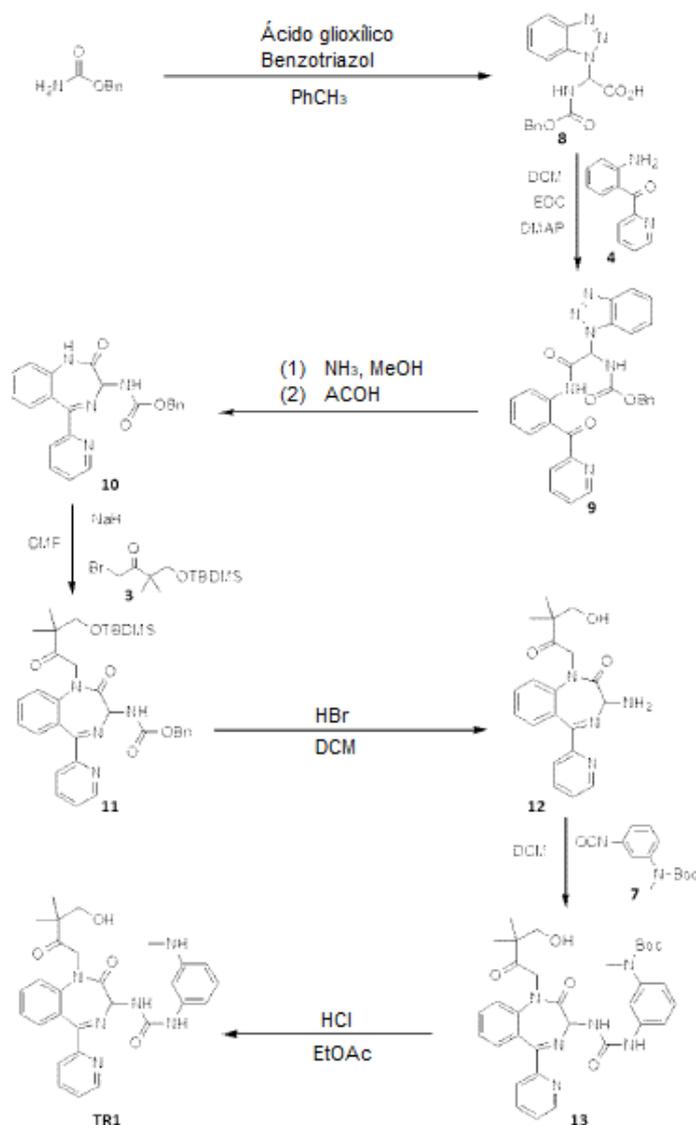
La cromatografía de gases se realizó en un Shimadzu GC2014. La HPLC se llevó a cabo en un sistema HPLC de fase inversa Agilent/HP 1100. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 111 de

400Mz con QNP (1H/13C/19F/31P/Cryoprobe) o un espectrómetro Bruker Avance 111 HD de 500Mz con doble (1H/13C). El análisis elemental (CHN) se realizó en un analizador elemental Exeter Analytical CE-440. Los espectros XPRD se obtuvieron en un difractorómetro Pananalytical X'pert Pro.

- 5 Los siguientes ejemplos de la invención se proporcionan para ayudar a comprender la invención, pero no deben tomarse para limitar el alcance de la invención. A menos que se describa lo contrario, los reactivos pueden estar disponibles comercialmente o prepararse según los procedimientos en la literatura.

Ejemplo 1: Síntesis de (TR1)

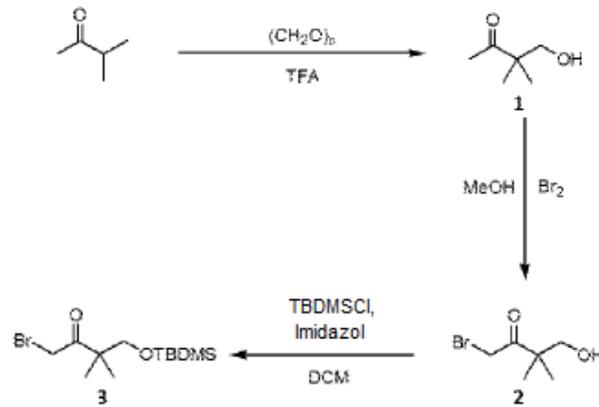
- 10 El (TR1) se sintetizó según el esquema 1 a continuación. Se apreciará que este esquema se puede aplicar generalmente a la síntesis de compuestos de fórmulas (A) y (B) por variación de los materiales de partida 3, 4 y 7, según sea apropiado.



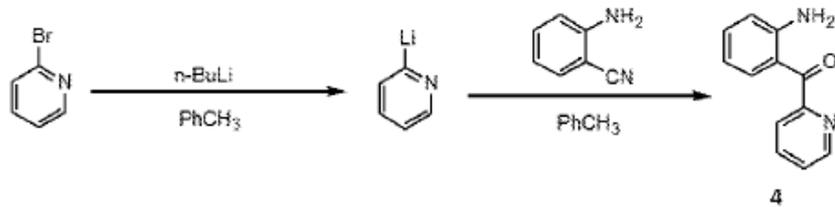
Esquema 1

15

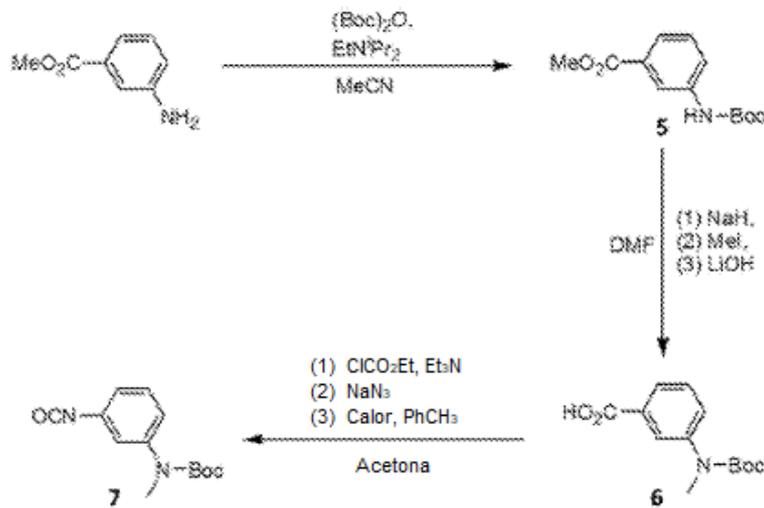
Los reactivos 3, 4 y 7, usados en la síntesis de (TR1) se sintetizaron según los esquemas 2, 3 y 4 a continuación:



Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4

4-Hidroxi-3,3-dimetil-2-butanona (1)

- 5 Una mezcla de 3-metil-2-butanona (250 mL, 201.3 g, 2.34 mol), paraformaldehído (84.2 g, 2.80 mol) y ácido trifluoroacético (365 mL, 4.77 mol) se calentó a 90 °C, bajo una atmósfera de nitrógeno durante 7 horas (h). La solución resultante se enfrió a 0-5 °C y se neutralizó con solución de hidróxido de sodio 2 M mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 X 1 L). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se separaron cuidadosamente del disolvente al vacío para dar un aceite (260 g). El producto en bruto se destiló a 90 °C/50 mmHg a través de una columna empaquetada con Fenski de 15 cm para dar dos fracciones principales. La fracción 1 contenía 71.5 g a una pureza del 89.7% por cromatografía de gases (GC) y la fracción 2 contenía 75.7 g a una pureza del 95.6% por GC. La fracción 2 se usó en la siguiente etapa.
- 10 1-bromo-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-butanona (2)

El compuesto 1 (75.7 g, 652 mmol) se disolvió en metanol seco (400 mL) y se enfrió a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó lentamente bromo (104.1 g, 652 mmol) en la oscuridad durante 30 minutos (min), mientras se mantenía la temperatura a -10 °C. La mezcla se agitó luego a 0 °C, durante 1 h. La GC indicó que se habían consumido todos menos una traza de material de partida y que se había formado un componente del producto al 95%. Se agregó acetato de etilo (600 mL) y la mezcla se lavó con agua fría (600 mL). La capa acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con éter dietílico (4 X 300 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo y dietiléter se lavaron con una solución de carbonato de sodio al 10% (300 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron al vacío a 40 °C para dar un aceite de color naranja pálido/marrón (118.6 g).

10 1-bromo-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-2-butanona (3)

Una solución de imidazol (43.0 g, 631 mmol) en diclorometano (530 mL) se enfrió a -15 °C a -20 °C mientras se agitaba bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó el compuesto 2 (102.7 g, 527 mmol) dando como resultado una solución clara. Se agregó lentamente cloruro de tert-butildimetilsililo (91.1 g, 604 mmol) mientras se mantenía la temperatura de -15 °C a -20 °C. La mezcla se agitó entonces a esa temperatura durante 2.5 h. La GC de una pequeña muestra enfriada con agua indicó que todo el compuesto 2 se había consumido. Se agregó agua (500 mL) y la capa orgánica inferior se retiró y se lavó con más agua (2 X 500 mL). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con éter dietílico (2 X 800 mL). Las capas combinadas de diclorometano y éter dietílico se secaron sobre sulfato de sodio y se separaron del disolvente al vacío para dar un aceite (187 g). La cromatografía a través de gel de sílice (3 kg), empaquetada en lechada en trietilamina al 1% en hexano, usando acetato de etilo al 3% en hexano como eluyente proporcionó el producto. Se separaron buenas fracciones de disolvente al vacío para dar un aceite casi incoloro (113.8 g, 94.2% de A por GC). Las fracciones menos puras también se separaron del disolvente para dar 33 g adicionales (85% de A por GC). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 1.17 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 0.02 (s, 6H).

25 2-(2-aminobenzoil) piridina (4)

Se disolvió 2-bromopiridina (307.6 g, 1.95 mol) en tolueno (1.2 L) y se enfrió a menos de -60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó lentamente n-butil litio (1.6 M en hexanos; 1190 mL, 1.91 mol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -60 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a esa temperatura. La GC de una pequeña muestra apagada indicó que la mayor parte de la 2-bromopiridina se había consumido. Se agregó lentamente una solución de 2-aminobenzonitrilo (100 g, 0.85 moles) en tolueno (590 mL) durante un período de 20 minutos mientras se mantenía una temperatura por debajo de -60 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 3 M (1.9 L) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa orgánica se retiró y se extrajo con ácido clorhídrico 1 M. Las capas acuosas combinadas se lavaron con tolueno (500 mL). La solución ácida se basificó luego a pH = 9 con una solución de amoníaco al 25% mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. a esa temperatura El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar un polvo de color amarillo/marrón (171 g, GC = 95.7% (% de área total sin corregir) con un pico posterior de 4.3% A). Esto se usó directamente en la siguiente etapa.

40 3-tert-butoxicarbonilamino-benzoato de metilo (5)

Se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (56 g, 257 mmol) a una solución de 3-aminobenzoato de metilo (19.4 g, 128 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (33.2 g, 257 mmol) en acetonitrilo (150 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 70 °C, durante 65 h (todo el fin de semana). La cromatografía en capa fina (TLC; elución con acetato de etilo al 50% en hexano) indicó que se habían consumido todos menos la traza de 3-aminobenzoato de metilo (R_f = 0.65) y se había formado un nuevo componente (R_f = 0.8). La mezcla se separó al vacío para eliminar el acetonitrilo y la N, N-diisopropiletilamina, dando como resultado un aceite de color naranja. El producto en bruto se disolvió/trituró en hexano (3 volúmenes). La mezcla se dejó reposar durante 1 h a 4 °C (nevera) mientras el sólido se formaba completamente. La mezcla se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de hexano frío. El sólido se suspendió en hexano (100 mL) durante 1 hora y luego se volvió a filtrar. El producto se secó al vacío durante la noche para dar un sólido de color amarillo pálido/crema (19.5 g).

55 Ácido 3-(N-tert-butoxicarbonil-N-metil-amino)-benzoico (6)

Se agregó en porciones hidruro de sodio (60% disp. en aceite; 7.72 g, 193 mmol) a una solución del compuesto 5 (19.4 g, 77.2 mmol) en N, N-dimetilformamida seca (250 mL) mientras se mantenía una temperatura por debajo de 10 °C. Luego se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se volvió a enfriar a 5 °C y se agregó yoduro de metilo (35.6 g, 251 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos a esa temperatura. Luego se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La TLC (elución con acetato de etilo al 20% en hexano) indicó que la reacción se había completado. Tanto el compuesto 5 como el producto metilado tenían el mismo R_f = 0.55 por TLC. Sin embargo, solo el compuesto 5 produjo una mancha coloreada cuando se desarrolló con ninhidrina. La mayor parte de la N,N-dimetilformamida se eliminó a alto vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (700 mL) y solución de bicarbonato de sodio al 5% (250 mL). La capa orgánica se lavó luego con agua (5 X 100 mL) antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro y separar hasta obtener un aceite (21.7 g). El aceite se disolvió en metanol (420 mL) y se enfrió a 5 °C antes de añadir una solución acuosa 1

M de hidróxido de litio (78 mL, 78 mmol). Posteriormente la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una carga adicional de solución de hidróxido de litio 1 M (38 mL, 38 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mayor parte del metanol se eliminó al vacío antes de agregar más agua (400 mL) y lavar con acetato de etilo al 33% en hexano (150 mL y luego 75 mL). La solución agitada se ajustó con mucho cuidado a pH = 4.0 usando un medidor de pH calibrado y la adición lenta y gota a gota de ácido clorhídrico 5 M (la sobreacidificación podría provocar la eliminación del grupo BOC). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de separarlas a un aceite (19.3 g). El aceite se cristalizó en acetato de etilo al 5% en hexano (170 mL) mientras se agitaba a 0 °C, durante una hora. El producto se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de hexano frío antes de secar al vacío a 30 °C, durante la noche para dar un polvo de color crema (15.5 g). La TLC (elución 50% de tolueno, 40% de acetato de etilo, 10% de solución de ácido fórmico) indicó el producto hidrolizado a $R_f = 0.60$ en comparación con el éster intermedio metilado a $R_f = 0.75$.

3- [N-(tert-butoxicarbonil)-N-metil-amino] fenil isocianato (7)

Se agregó trietilamina (7.05 g, 69.7 mmol) a una solución del compuesto 6 (15.2 g, 60.5 mmol) en acetona (120 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se enfrió a 0-5 °C. Se agregó gota a gota una solución de clorformiato de etilo (8.19 g, 75.5 mmol) en acetona (20 mL) mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, tiempo durante el cual se formó un precipitado. Se agregó gota a gota una solución de azida de sodio (5.9 g, 90.6 mmol) en agua (20 mL) mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 h. La TLC (solución de elución 50% de tolueno, 40% de acetato de etilo, 10% de ácido fórmico) indicó que todo el compuesto 16 ($R_f = 0.60$) se había convertido en producto intermedio azida orgánica ($R_f = 0.75$). La solución se vertió en una mezcla agitada de tolueno (150 mL) y agua (300 mL). La capa de tolueno se retiró y se lavó con salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro. Se tuvo cuidado de no permitir que la solución se evaporara, dando como resultado una concentración más alta, porque las azidas orgánicas pueden ser violentamente inestables térmicamente. La solución seca de tolueno se calentó a reflujo (aproximadamente 105 °C) bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 2 h. La evolución del gas se observó a partir de una temperatura de aproximadamente 70 °C. La TLC indicó que se había consumido todo el compuesto intermedio azida orgánica. La solución se separó en un aceite de color amarillo (13.8 g, pureza por GC = 96.9% A) a alto vacío. Este material sensible a la humedad se almacenó bajo nitrógeno a 4 °C hasta su uso.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.17 (bajo el pico CHCl_3 , m); 7.08 (1H, d); 7.02 (1H, s); 6.89 (1H, m); 3.24 (3H, s); 1.46 (9H, s) ppm.

Ácido 2-(benzotriazol-1-il)-2-(benciloxicarbonilamino)-acético (8)

Una mezcla de carbamato de bencilo (82.1 g, 0.54 mol), monohidrato de ácido glioxílico (50 g, 0.54 mol) y benzotriazol (64.7 g, 0.54 mol) en tolueno (2.5 L) se calentó a reflujo con eliminación de agua por Dean and Stark, por 2 horas. Se recolectó un total de 23 mL de agua durante la primera hora antes de que cesara la evolución del agua. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter dietílico (200 mL). La torta del filtro húmedo se secó a 40 °C/50 mmHg durante la noche para dar un polvo de color crema (134.9 g).

Bencil-(benzotriazol-1-il-[2 (piridina-2-carbonil)-fenilcarbamoil]-metil)-carbamato (9)

Una mezcla del compuesto 4 (16.39 g, 82.7 mmol) y el compuesto 8 (35.97 g, 110.2 mmol) en diclorometano (300 mL) se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó a la mezcla 4-dimetilaminopiridina (1.2 g, 9.8 mmol) seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (23 g, 120.0 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos más. La TLC (elución con acetato de etilo al 50% en hexano) indicó que todo el compuesto 4 ($R_f = 0.60$) se había consumido y se había formado un nuevo producto ($R_f = 0.20$). La mezcla se separó del disolvente al vacío y luego se repartió entre acetato de etilo (300 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro antes de separar en un aceite (65 g). Este material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

3-(Benciloxicarbonil)amino-2,3-dihidro-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (10)

El compuesto 9 en bruto (65 g) se disolvió en metanol saturado con amoníaco (710 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (elución con acetato de etilo al 50% en hexano) indicó que el compuesto 9 ($R_f = 0.20$) se había consumido y el producto requerido ($R_f = 0.15$) se había formado junto con un subproducto ($R_f = 0.5$). La solución se eliminó del disolvente (y amoníaco) al vacío y se disolvió en ácido acético (450 mL). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se separó al vacío para eliminar la mayor parte del ácido acético y luego se repartió entre cloroformo (300 mL) y solución de hidróxido de sodio 1 M (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL) antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro y se separó al vacío para dar un aceite. El aceite en bruto se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se dejó cristalizar durante la noche. La mezcla

ES 2 768 752 T3

se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo helado y el hexano (100 mL). El producto se secó al vacío a 40 °C, durante la noche para dar un sólido de color marrón claro (15.9 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (1H, br s); 8.61 (1H, d, *J* = 4.1 Hz); 8.10 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 7.84 (1H, dt, *J* = 7.5 Hz y 1.4 Hz), 7.5-7.25 (8H, m); 7.20 (1H, t, *J* = 7.5 Hz);

6.99 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 6.65 (1H, d, *J* = 8.2 Hz); 5.37 (1H, d, *J* = 8.2 Hz);

5.16 (2H, d, *J* = 2.7 Hz) ppm.

3-(Benciloxicarbonil)amino-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-2-oxobutil]-2,3-dihidro-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (11)

El compuesto 10 (14.6 g, 37.8 mmol) se disolvió en N, N-dimetilformamida seca (150 mL) y se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite; 1.96 g, 49.0 mmol) en porciones mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. Luego la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se formó una suspensión durante ese período. La mezcla se volvió a enfriar a 0-5 °C y se agregó lentamente el compuesto 3 (33.9 g, 109.6 mmol) mientras se mantenía una temperatura por debajo de 10 °C. Luego se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se formó una solución casi clara. La TLC de una pequeña muestra de temple (elución con acetato de etilo al 50% en hexano) indicó que el compuesto 10 (*R_f* = 0.15) se había consumido para formar un nuevo compuesto (*R_f* = 0.55). La mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y luego se separó a alto vacío para eliminar la mayor parte de la dimetilformamida (y agua). El residuo se disolvió en diclorometano (150 mL) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 X 150 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó hasta obtener un aceite. La cromatografía a través de gel de sílice (500 g), empaquetada en lechada con trietilamina al 1% en hexano, usando 20% de acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente proporcionó el producto. Se separaron buenas fracciones del disolvente al vacío para dar un sólido de color amarillo pálido. El producto se trituró en hexano, se filtró y se secó para dar un polvo (19.2 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (1H, d, *J* = 4.8 Hz); 8.15 (1H, d, *J* = 8.2 Hz);

7.81 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.47 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.42-7.27 (6H, m);

7.24 (parcialmente bajo CHCl₃, m); 7.10 (1H, d, *J* = 8.2 Hz); 6.73 (1H, d, *J* = 8.2 Hz);

5.49 (1H, d, *J* = 8.2 Hz); 5.20-5.10 (3H, m); 4.46 (1H, d, *J* = 17.7 Hz); 3.67 (2H, s); 1.24 (2H, s); 1.19 (3H, s); 0.90 (9H, s); 0.08 (3H, s); 0.05 (3H, s) ppm.

3-amino-1-(4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-2,3-dihidro-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (12)

El compuesto 11 (19.0 g, 30.90 mmol) se disolvió en diclorometano seco y se enfrió a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se saturó lentamente con gas bromuro de hidrógeno mientras se mantenía la temperatura entre -10 °C y 0 °C. La mezcla se aceita rápidamente y se adhiere a los lados del matraz. La mezcla se agitó luego a 0 °C, durante 2 h. La TLC (elución con metanol al 10% en diclorometano) indicó que el compuesto 11 (*R_f* = 0.9) se había consumido y se había formado un nuevo componente (*R_f* = 0.40). Se agregó agua a la mezcla y se agitó durante 5 minutos antes de permitir que las capas se separen. La capa acuosa se retiró y se basificó a pH = 8 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución se saturó con cloruro de sodio y luego se extrajo con cloroformo (3 X 750 mL). Los extractos combinados de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se separaron en un aceite. Bajo alto vacío, el aceite formó un sólido de espuma vítrea (11.6 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (1H, d, *J* = 4.1 Hz); 8.14 (1H, d, *J* = 8.2 Hz);

7.72 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.54 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.37 (2H, m), 7.3-7.15 (parcialmente bajo CHCl₃, m); 5.03 (1H, d, *J* = 17.7 Hz); 4.71 (1H, s); 4.45 (1H, d, *J* = 17.7 Hz); 3.64 (2H, q, *J* = 12 Hz);

2.85 (3H, br s); 1.24 (3H, s); 1.23 (3H, s) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 209.1 (q), 169.7 (q), 155.6 (q), 148.9 (CH), 142.3 (q), 136.8 (CH), 132.1 (CH), 130.5 (CH), 128.7 (q), 124.7 (CH x2), 124.3 (CH), 122.0 (CH), 70.6 (CH₂),

70.2 (CH), 56.0 (CH₂), 49.5 (q), 21.0 (CH₃), 20.7 (CH₃) ppm.

Espectro de masas por electroaspersión de iones positivos M+H = 367.1764 m/z (teoría: 367.1765 m/z para la composición C₂₀H₂₃N₄O₃)

1- [1-(4-Hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il]-3-(3-metilamino-fenil)-urea (TR1)

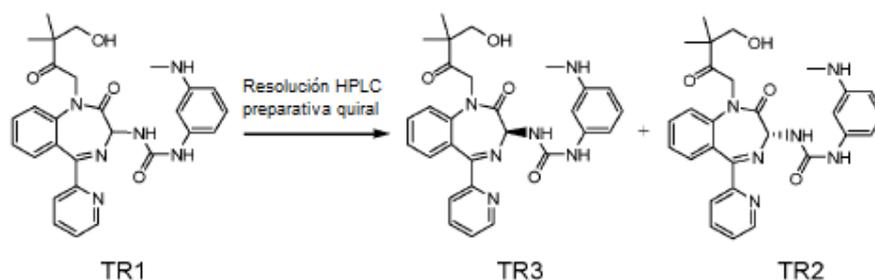
Una solución del compuesto 12 (3.41 g, 9.31 mmol) en diclorometano (28 mL) se enfrió a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó lentamente una solución del compuesto 7 (1.74 g, 7.01 mmol, solo 0.75 equivalentes molares debido a la baja pureza del compuesto 12) en diclorometano (10 mL) mientras se mantenía la temperatura entre -5 y -10 °C, y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 minutos más antes de calentar más a 20 °C y se agitó durante 30 minutos finales. La TLC (elución con metanol al 10% en diclorometano) indicó que el compuesto 12 ($R_f = 0.40$) y el compuesto 7 ($R_f = 0.8$) se habían consumido y el compuesto 13 ($R_f = 0.55$) se había formado. Se pudieron ver otros componentes de TLC más pequeños a $R_f = 0.60$ y 0.90. La mezcla se separó del disolvente a presión reducida a 25 °C y luego se redisolvió en acetato de etilo (35 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó agua (20 mL) seguido de ácido clorhídrico (32%; 17 mL) lentamente mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se calentó lentamente a 20 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. La TLC (elución con metanol al 10% en diclorometano) indicó que se había consumido el compuesto 18 ($R_f = 0.55$) y se había formado el compuesto 19 ($R_f = 0.50$). Se pudieron ver otros componentes de TLC más pequeños a $R_f = 0.60$ y 0.90. La capa de acetato de etilo se retiró y la capa acuosa se lavó con más acetato de etilo (20 mL). Se agregó diclorometano (100 mL) a la capa acuosa y el pH se ajustó a 10 con una solución de hidróxido de sodio al 20% mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. La capa de diclorometano se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro antes de eliminar el disolvente al vacío para dar un vidrio espumoso como un sólido (4.90 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea a través de gel de sílice (100 g) eluido con metanol al 2% en diclorometano hasta que se eliminó el componente TLC $R_f = 0.6$ y luego con metanol al 5% en diclorometano. Se combinaron buenas fracciones y se separaron hasta obtener una espuma/sólido de color amarillo (3.56 g). El sólido se disolvió en isopropanol caliente (20 mL) y se dejó cristalizar lentamente a medida que se enfriaba a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de isopropanol frío. El producto se secó al vacío a 35 °C/0.1 mmHg durante 3 días en una pistola de secado para dar un sólido de color blanco de 1.68 g. El sólido se mezcló con el producto de una reacción de prueba más pequeña para dar 2.03 g de polvo de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.57 (1H, dd, $J = 4.4$ y 2.4 Hz); 8.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); 7.89 (1H, dt, $J = 7.4$ y 2.0 Hz); 7.59 (1H, dt, $J = 8.2$ y 1.4 Hz); 7.47-7.42 (3H, m); 7.32-7.25 (2H, m); 7.00 (1H, t, $J = 8.2$ Hz); 6.79 (1H, t, $J = 2.0$ Hz); 6.67 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 6.57 (1H, dd, $J = 8.2$ y 2.0 Hz); 6.24 (1H, dd, $J = 8.2$ y 2.0 Hz); 5.45 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); 4.87, 4.97 (2H, sistema AB, $J_{AB} = 18.1$ Hz); 4.34 (1H, br s); 3.57 (2H, d, $J = 6.1$ Hz);

3.18 (1H, t, $J = 5.8$ Hz); 2.70 (3H, s); 1.14 (3H, s); 1.13 (3H, s) ppm.

Masa exacta mediante espectroscopía de masas por electroaspersión de iones positivos $M+H = 515.2418$ m/z (teoría: 515.2407 m/z para la composición $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4$).

Separación de la mezcla racémica (TR1) por cromatografía quiral HPLC para dar los enantiómeros puros (TR2) y (TR3)



Columna: Chiralcel OD 250 mm X 20 mm, 5 μm

Modo: fluido súper crítico (SFC)

Eluyente: metanol al 40%, sin modificador

Flujo: 50 mL/min

Tiempo de ejecución: 4 min

Tiempo de retención para TR2: 2.2 min.

55

Tiempo de retención para TR3: 2.8 min.

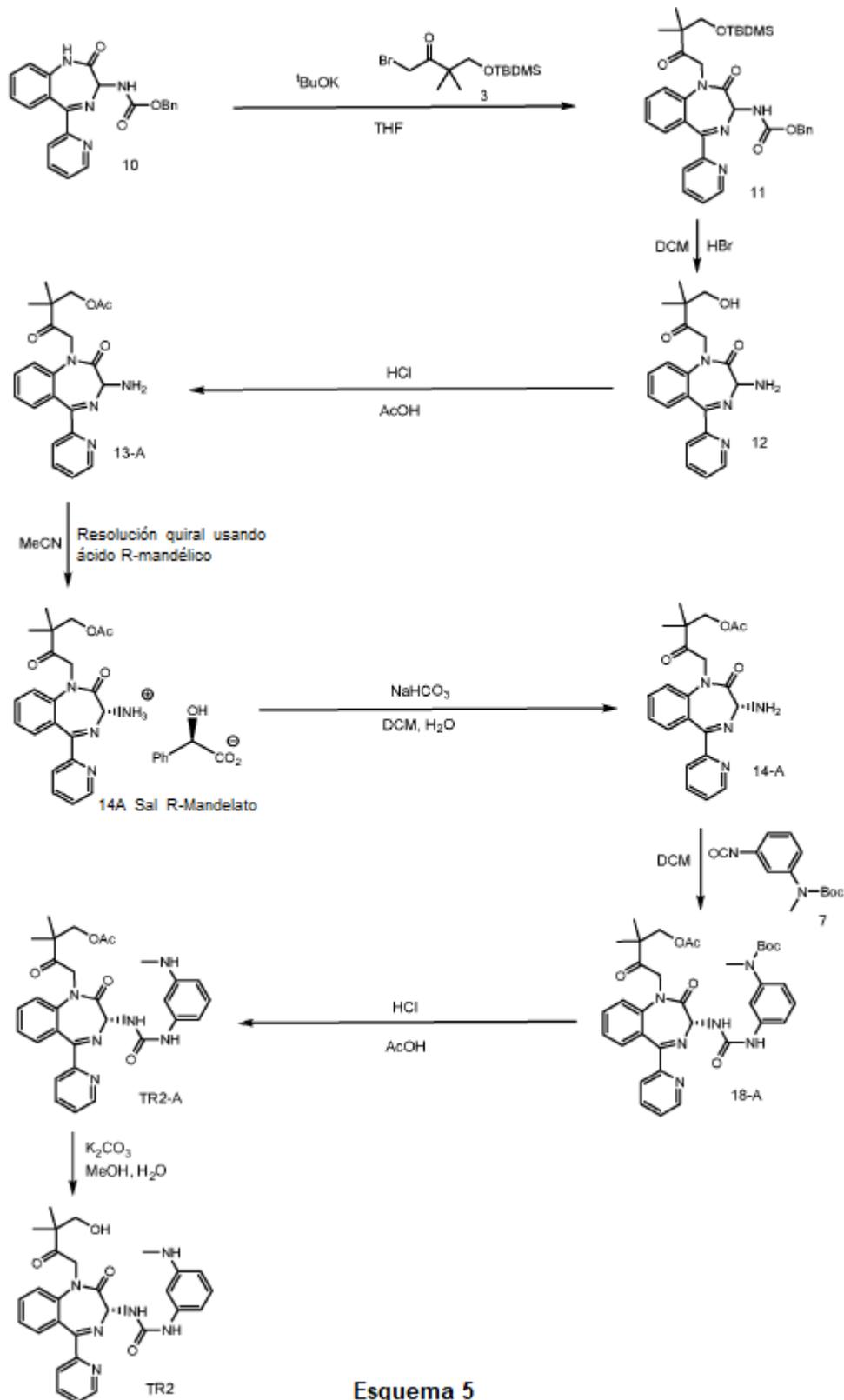
La configuración absoluta de (TR2) y (TR3) (mostrada arriba) se determinó mediante dicroísmo circular visual (VCD) con un nivel de confianza del 100%.

5

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) de (TR2) confirmó que el compuesto es amorfo.

Ejemplo 2: Síntesis quiral de TR2 y TR2-A

10 Se sintetizaron (TR2) y (TR2-A) según el esquema 5 a continuación. Se apreciará que este esquema se puede aplicar generalmente a la síntesis de compuestos de la invención como se describe en este documento por variación de los materiales de partida 7 y 10, según sea apropiado. Los compuestos 7 y 10 se sintetizaron como se describe en el ejemplo 1.



Esquema 5

Bencil (1-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-2-oxo-butil]-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-benzo[e] diazepin-3-il)-carbamato (11) [1,4]

5

El compuesto 10 (300 g, 776 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (3.0 L) en una atmósfera de nitrógeno a 0-5 °C. Se agregó tert-butóxido de potasio (113.3 g) en pequeñas porciones mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. Se formó una solución clara brevemente antes de que se formara otro sólido. La mezcla se calentó a

aproximadamente 20 °C, durante una hora y luego se volvió a enfriar a 0-5 °C. El compuesto 3 (600.4 g, 1.94 mol) se agregó lentamente mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. La mezcla se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante otras dos horas. La TLC (elución con acetato de etilo al 50% en hexano) indicó que quedaba algo del compuesto 10. La mezcla se calentó a 30 °C y se agitó durante una hora más. La TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (8 L) y se extrajo con acetato de etilo (8 L y luego 3 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera al 5% (5 L) y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se evaporó para dar un aceite de color naranja viscoso (895 g). El aceite se vertió lentamente en hexano agitado (3 L). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas para formar una lechada fina. La mezcla se filtró y se lavó con hexano (2 X 1 L). El producto se secó al aire a aproximadamente 25 °C, durante la noche para dar un sólido de color marrón claro (448 g, 94% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.42-7.28 (6H, m), 7.23 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.20-5.10 (3H, m), 4.45 (1H, d, J = 17.7 Hz), 3.67 (2H, s), 1.24 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.05 (3H, s).

3-Amino-1-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-5-piridin-2-il-1,3-dihidrobenzo [e] [1,4] diazepin-2-ona (12)

El compuesto 11 (448 g, 729 mmol) se disolvió en diclorometano (15 L) y se enfrió a -10 a -5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se burbujeó gas bromuro de hidrógeno a través de la mezcla hasta que se saturó. Una solución se nubló y luego se formó un aceite. La mezcla se agitó a 0 °C, durante 2 horas. La TLC (elución con metanol al 10% en diclorometano) indicó que la reacción se había completado. Se agregó agua (4 L) y la mezcla se agitó durante cinco minutos. La capa de diclorometano se retiró y la capa acuosa se lavó con más diclorometano (500 mL). La capa acuosa se ajustó a pH = 8 con bicarbonato de sodio sólido y luego se saturó con cloruro de sodio antes de extraer con diclorometano (3 X 2 L). Las capas de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporaron parcialmente al vacío para dar una lechada espesa. La lechada se filtró y se lavó con éter dietílico (300 mL). Secado al aire a temperatura ambiente para dar un sólido de color blanco (220 g, 82% de rendimiento). Pureza por HPLC 97.7%.

3-Amino-1-(4-acetoxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-5-piridin-2-il-1,3-dihidro-benzo [e] [1,4] diazepin-2-ona (13-A)

El compuesto 12 (50 g, 136.5 mmol) se disolvió en una solución saturada (aproximadamente 1.5 molar) de cloruro de hidrógeno en ácido acético (500 mL) y se agitó a aproximadamente 20 °C, durante 2 horas. La TLC (elución con metanol al 10% en diclorometano) indicó que la reacción se había completado. La solución se evaporó al vacío para dar un aceite de color ámbar. El aceite se disolvió en agua (500 mL) y se ajustó a pH = 8 con bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 X 300 mL). Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con agua y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se evaporó al vacío para dar un vidrio espumado de color ámbar (57 g). El vidrio se disolvió en acetato de etilo caliente (250 mL). La cristalización se produjo durante el enfriamiento. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con un poco de acetato de etilo helado (50 mL). El producto se secó al vacío a 30 °C para dar un sólido de color blanco crema (48.7 g, 87% de rendimiento).

(R)-3-Amino-1-(4-acetoxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-5-piridin-2-il-1,3-dihidro-benzo [e] [1,4] diazepin-2-ona sal (R)-mandelato (14-A sal R-mandelato)

El compuesto 13-A (28 g, 68.7 mmol) se suspendió en acetonitrilo (178 mL) a 20 °C. Se agregó ácido R mandelico (6.27 g, 41.1 mmol) y la mezcla se agitó hasta que se formó una solución clara. Se agregó éter dietílico (59 mL) antes de enfriar lentamente la mezcla hasta -5 °C. La mezcla se filtró y se lavó con éter dietílico al 30% enfriado con hielo en acetonitrilo (40 mL). El producto se secó al vacío a 40 °C para dar un sólido casi blanco (20.3 g, 43% de ee por HPLC quiral para isómero R). El producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (89 mL) a aproximadamente 45 °C y se dejó enfriar lentamente a 20 °C mientras permanecía durante un período de 2 horas. Cristales similares a fibras se formaron lentamente. La mezcla se filtró y se lavó con acetonitrilo frío (-18 °C) (20 mL) seguido de éter dietílico (40 mL). El producto se secó al vacío a 35 °C para dar un sólido de color blanco (8.2 g, 21% de rendimiento, 98.8% de ee de pureza por HPLC quiral para isómero R).

(R)-3-Amino-1-(4-acetoxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-5-piridin-2-il-1,3-dihidro-benzo [e] [1,4] diazepina-2-ona (14A)

El compuesto 14-A sal de R-mandelato (8.2 g, 14.63 mmol) se disolvió en diclorometano (100 mL) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 X 75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para dar un vidrio espumado (5.3 g, 89% de rendimiento).

(R)-1-[1-(4-acetoxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-benzo [e] [1,4] diazepin-3-il]-3-(3-tert-butoxicarbonil-metilamino-fenil)-urea (18A)

El compuesto 14-A (6.83 g, 16.72 mmol) se disolvió en diclorometano (50 mL) y se enfrió a -5 a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. El compuesto 7 (5.46 g en bruto, 22.0 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó

lentamente durante un período de 20 minutos mientras se mantenía la temperatura de -5 a -10 °C. La mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 20 minutos antes de calentarla nuevamente a 20 °C, durante otros 30 minutos. La TLC (elución con metanol al 10% en diclorometano) indicó que solo quedaba una pequeña cantidad de 14-A. La mezcla se evaporó al vacío a 30 °C para dar una espuma como vidrio. El producto en bruto se purificó por cromatografía a través de gel de sílice (250 g) eluyendo con un 1% de metanol al 3% en diclorometano. Una buena fracción del producto se evaporó al vacío para dar un vidrio espumado (6.42 g, 58% de rendimiento, 96.8% de pureza por HPLC, 98.9% de ee de pureza por HPLC quiral para isómero R).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 8.15 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.79 (1H, dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 7.51 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.3 Hz), 7.41-7.32 (3H, m), 7.26 (t, parte bajo el pico CHCl₃), 7.18 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.81-6.75 (1H, m), 5.70 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 18.0 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 18.0 Hz), 4.16 (2H, q, *J* = 8.0 Hz), 3.21 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.29 (3H, s), 1.25 (3H, s) ppm.

(R)-1-[1-(4-acetoxi-3,3-dimetil-2-oxo-butyl)-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4] diazepin-3-il]-3-(3-metilamino-fenil)-urea (TR2-A)

El compuesto 18-A (5.18 g, 7.89 mmol) se disolvió en una solución saturada (aproximadamente 1.5 molar) de cloruro de hidrógeno en ácido acético (50 mL) y se agitó a aproximadamente 20 °C, durante 3 horas. La TLC (elución con metanol al 10% en diclorometano) indicó que la reacción se había completado. La solución se evaporó al vacío para eliminar la mayor parte del ácido acético. El aceite se disolvió en agua (50 mL) y se ajustó a pH = 8 con bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 X 50 mL). Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con agua y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se evaporó al vacío para dar un vidrio espumado de color ámbar (3.79 g, 86% de rendimiento en bruto). Parte del producto en bruto (1.78 g) se purificó por cromatografía a través de gel de sílice (100 g) eluyendo con un 1% de aumento hasta un 3% de metanol en diclorometano. Las buenas fracciones del producto se evaporaron al vacío para dar un vidrio espumado (1.39 g, 78% de recuperación). 96.2% de pureza por HPLC, 98.3% de ee de pureza por HPLC quiral para isómero R. Masa exacta mediante espectroscopía de masas por electroaspersión de iones positivos.

M+H = 557.2510 m/z (teoría 557.2512 para la composición C₃₈H₃₂O₆N₅).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.15 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.78 (1H, dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 7.50 (1H, dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 7.40-7.31 (2H, m), 7.25 (t, parte bajo el pico CHCl₃), 7.10 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.03 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.84 (1H, s), 6.76 (1H, t, *J* = 2.0 Hz), 6.53 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 6.29 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 5.72 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 4.50 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 4.14 (2H, q, *J* = 8.0 Hz), 3.75 (1H, br s), 2.78 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.24 (3H,s)ppm.

(R)-1-[1-(4-Hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-butyl)-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]-3-(3-metilamino-fenil)-urea (TR2)

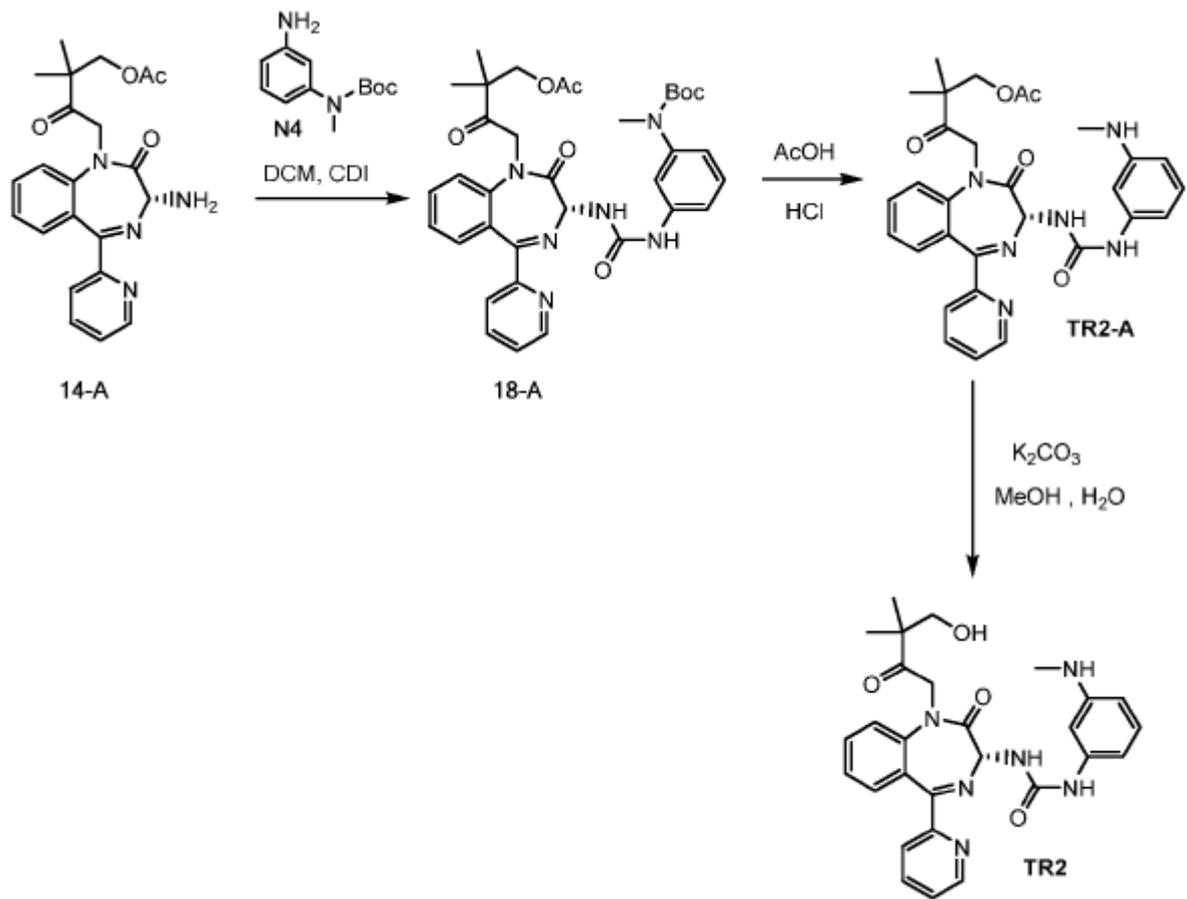
Se agregó una solución de TR2-A (2.01 g, 3.61 mmol) en metanol (26 mL) a una solución de carbonato de potasio (1.0 g, 7.23 mmol) en agua (12 mL) y se agitó a 20 °C, durante 2 horas. La TLC (elución con metanol al 10% en diclorometano) indicó que la hidrólisis se había completado. La mayor parte del metanol se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con más agua (20 mL) y luego se extrajo en diclorometano (2 X 40 mL). Los extractos combinados se evaporaron para dar una espuma como vidrio (1.82 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía a través de gel de sílice (100 g) eluyendo con un 1% de metanol al 3% en diclorometano. Las buenas fracciones del producto se evaporaron al vacío para dar un vidrio espumado de color amarillo pálido (1.45 g, 78% de rendimiento). 97.1% de pureza por HPLC, 95.0% de ee de pureza por HPLC quiral para isómero R). Masa exacta por espectroscopía de masas por iones de electroaspersión de iones positivos

M+H = 515.2398 m/z (teoría 515.2407 para la composición C₂₈H₃₀O₆N₄).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.12 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.78 (1H, dt, *J* = 7.5, 2.0 Hz), 7.52 (1H, dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz), 7.39-7.32 (2H, m), 7.26 (t, parte bajo el pico CHCl₃), 7.20 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.04 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.94-6.85 (2H, m), 6.76 (1H, t, *J* = 1.4 Hz), 6.55 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 6.30 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 5.70 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.90 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 3.58 (2H, q, *J* = 8.2 Hz), 3.16 (1H, br s), 2.78 (3H, s), 1.21 (3H,s), 1.20 (3H, s) ppm.

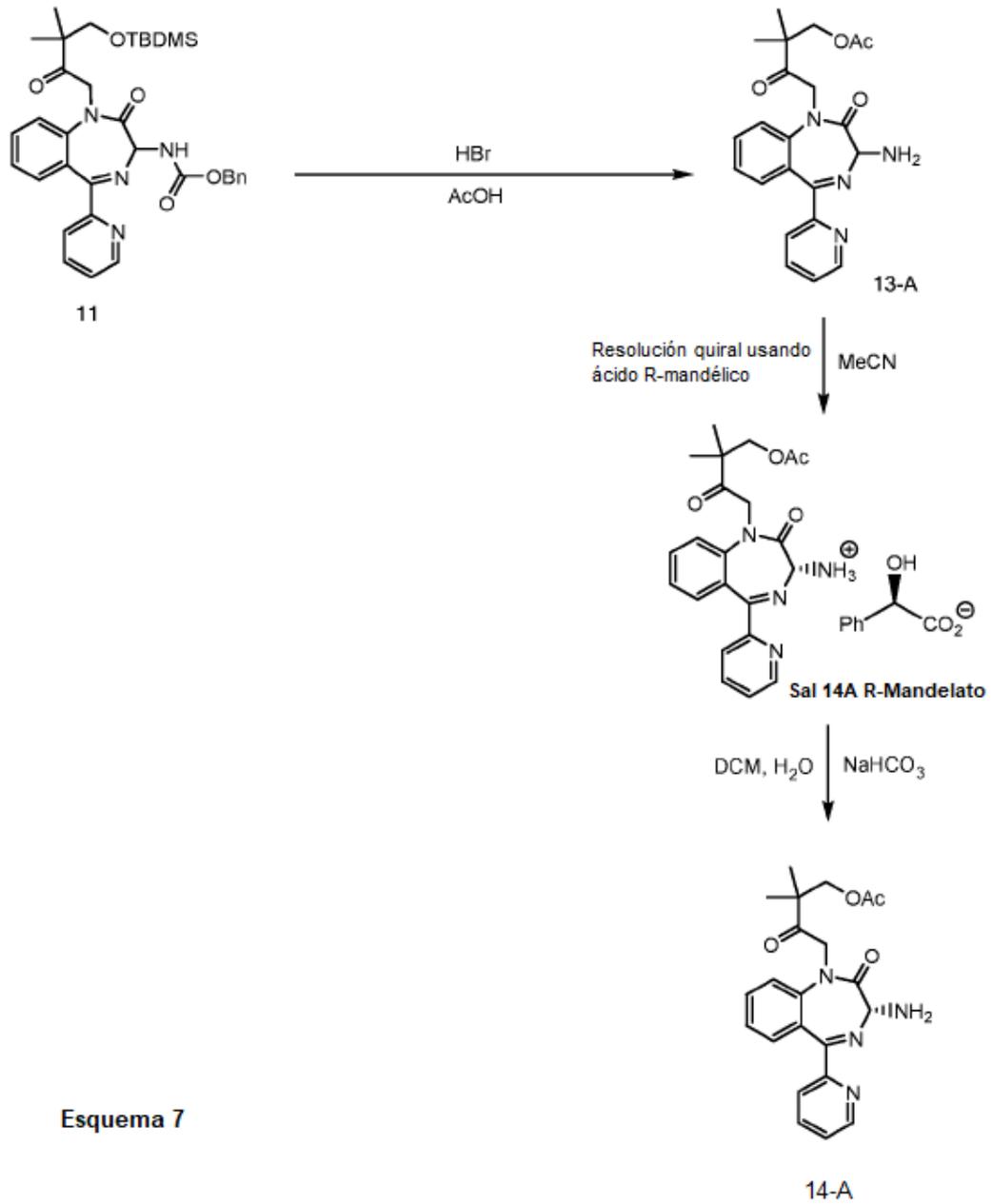
Ejemplo 3: Síntesis alternativa de (TR2-A) a través de tert-butyl (3-aminofenil) metilaminocarbamato (N4)

(TR2) y (TR2-A) se pueden sintetizar según el esquema 6 a continuación.



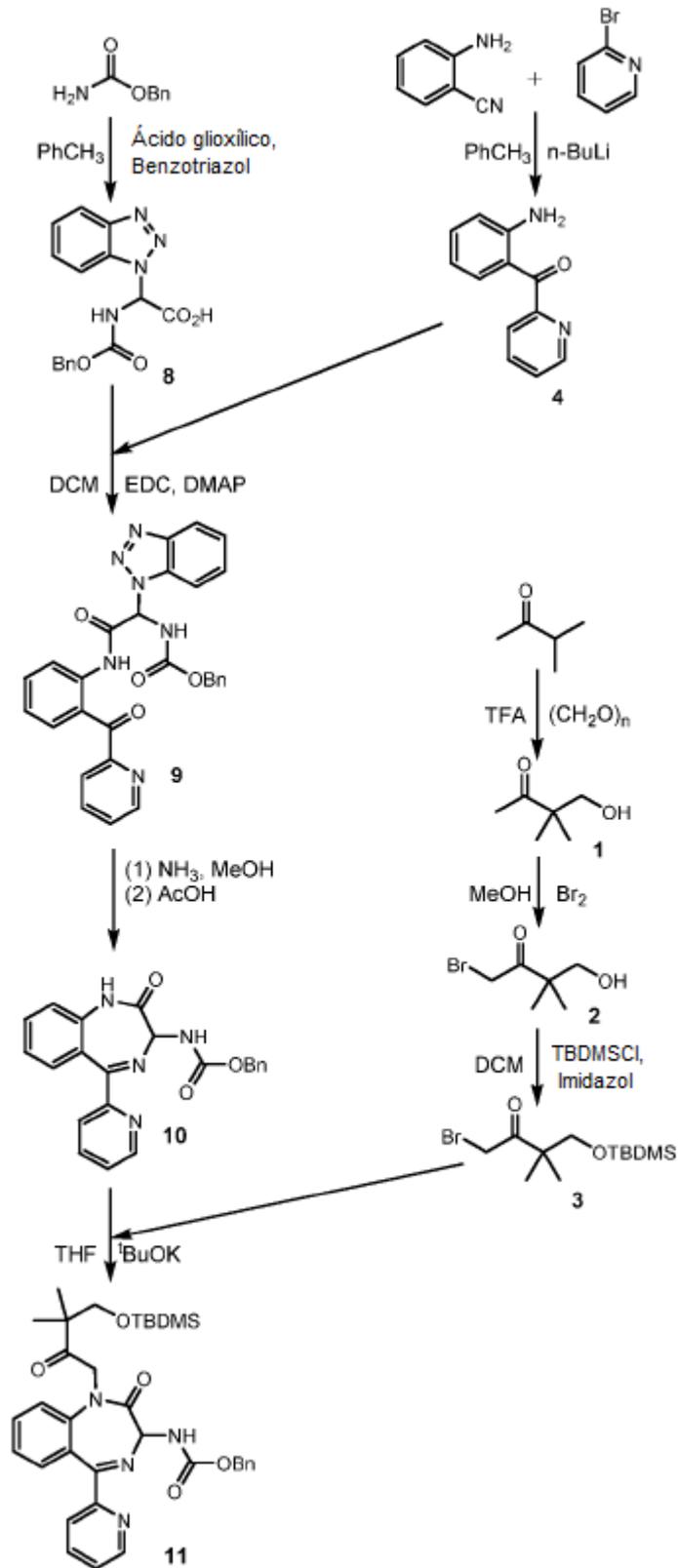
Esquema 6

El compuesto 14-A se sintetizó según el esquema 7 a continuación:



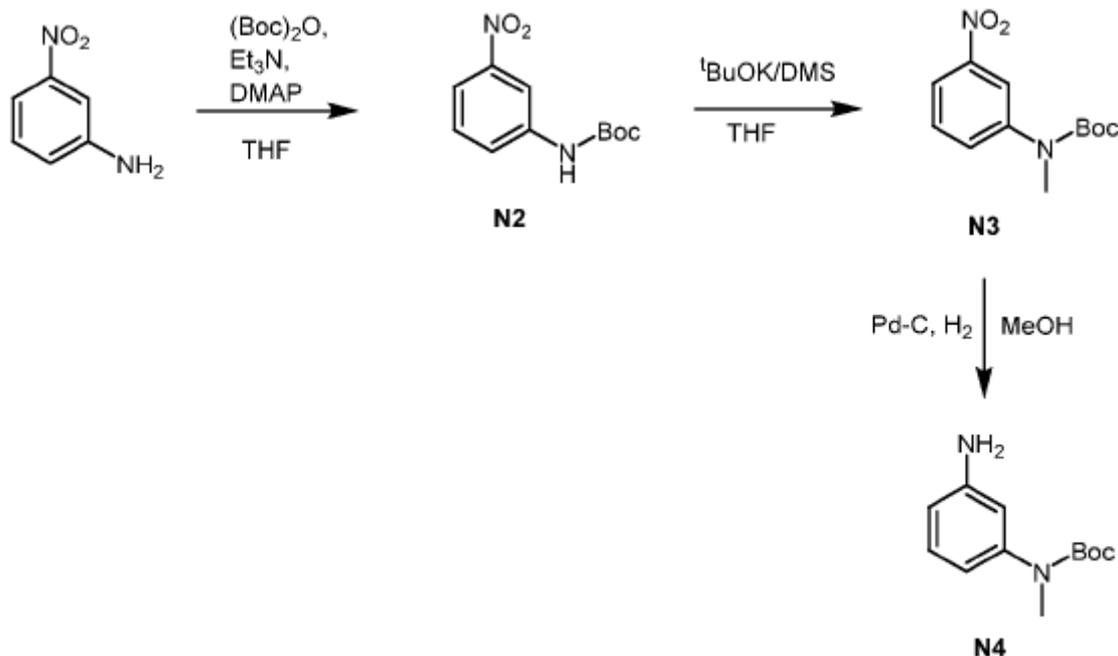
Esquema 7

El Compuesto 11 se sintetizó según el esquema 8 a continuación:



Esquema 8

El compuesto N4 se sintetizó según el esquema 9 a continuación:



Esquema 9

4-hidroxi-3,3-dimetil-2-butanona (1)

- 5 Se agregaron paraformaldehído (465 g, 15.48 mol) y 3-metil-2-butanona (1111 g, 12.90 mol) al ácido trifluoroacético (6.0 L) y la mezcla se calentó lentamente a

90 °C en un baño de aceite sobre un período de una hora. Todo el paraformaldehído se disolvió a aproximadamente 50 °C. El baño de aceite se enfrió a 75 °C (adición de cardice al aceite). Una vez que la temperatura del contenido del matraz se redujo a 85 °C, se agregó una carga adicional de paraformaldehído (465 g, 15.48 mol) y 3-metil-2-butanona (1111 g, 12.90 mol). La mezcla presentó exotermia lentamente a aproximadamente 92 °C (el baño de aceite todavía estaba a 75 °C). Una vez que la temperatura del contenido del matraz se había reducido a 85 °C, se agregó la carga final de paraformaldehído (465 g, 15.48 mol) y 3-metil-2-butanona (1111 g, 12.90 mol). Una vez que terminó la exotermia, la mezcla se agitó a 90 °C, durante 8 horas más antes de enfriar nuevamente a temperatura ambiente durante la noche. La GC (de una pequeña muestra agregada al agua y ajustada a pH = 14 con hidróxido de sodio y luego extraída en DCM) indicó aproximadamente 2% de 3-metil-2-butanona y 86% del producto.

15 La solución del producto se vertió en una mezcla agitada de hielo (16 kg; extra frío del congelador) e hidróxido de sodio sólido (3 kg). Se agregó una carga adicional de hidróxido de sodio (aproximadamente 260 g) para llevar el pH a 14. La GC indicó que la hidrólisis se había completado. La solución acuosa se saturó con cloruro de sodio (se agregaron aproximadamente 3 kg) y luego se extrajo sin demora con DCM (3 X 8 L). Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 L) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se evaporó al vacío para dar un líquido marrón claro (aproximadamente 3.7 kg). El producto en bruto se destiló a través de una columna de destilación Vigreux de 20 cm a aproximadamente 95 °C/45 mmHg (se eliminó un corte anterior y quedó algo de residuo después de la destilación) para dar un producto casi incoloro (2.85 kg, rendimiento del 63%, pureza por GC = 98%).

1-bromo-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-butanona (2)

30 El compuesto 1 (2566 g, 22.09 mol) se disolvió en metanol (13 L) y se agitó a 20 °C. El matraz de reacción se cubrió para protegerlo de la luz. Se agregó bromo (200 g, 1.25 mol) durante 15 minutos. Después de un corto período de inducción, la reacción se decolora y se produce una ligera exotermia. Una vez que la mezcla se había decolorado, se enfrió a 0 ° a 5 °C. Se agregó lentamente bromo (3300 g, 20.65 mol) durante un período de dos horas mientras se mantenía la temperatura a 0 °C-5 °C (la decoloración ahora era rápida). La GC indicó aproximadamente 94% del producto y <1% del material de partida. La GC también pudo ver diversos pequeños picos posteriores. Sin demora, la mezcla se vertió en solución saturada de salmuera (20 L) y hielo (4 kg) y luego se extrajo con DCM (4 X 8 L). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera saturada (2 X 5 L) y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se evaporó al vacío a 40 °C, para dar un líquido de color amarillo claro/marrón (4191 g, rendimiento del 97%, pureza por GC 91%).

1-Bromo-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-2-butanona (3)

Se agregó imidazol (645 g, 9.47 mol) a DCM (8.5 L) y se enfrió a -15 °C a -20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó el compuesto 2 (1650 g, 8.46 mol) para dar una solución clara a -15 °C a -20 °C. Se agregó lentamente cloruro de tert-butil-dimetilsililo (1365 g, 9.06 mol) mientras se mantenía la temperatura de -15 °C a -20 °C. La mezcla se agitó durante otras 3 horas a esa temperatura. La GC indicó 78% de producto, menos de 1% de iniciador y 14% de cloruro de tert-butil-dimetilsililo residual. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (7.5 L). La capa acuosa se retiró y se volvió a extraer con más DCM (2 L). Las capas de DCM combinadas se lavaron con agua (2 X 2 L) luego con salmuera saturada (2 X 3 L) antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se evaporó al vacío a 40 °C para dar un aceite de color amarillo (2559 g, 97% de rendimiento, pureza de GC aproximadamente 75%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 1.17 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 0.02 (s, 6H).

2-(2-aminobenzoil) piridina (4)

La 2-bromopiridina (1075 g, 6.80 mol) en tolueno (4.2 L) se enfrió a <-65 °C mientras se agitaba bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó n-butil litio (1.6 M en hexano; 4160 mL, 6.66 mol) durante un período de una hora mientras se mantenía la temperatura <-60 °C. La mezcla se agitó a <-60 °C, durante 30 minutos antes de verificar la ausencia de 2-bromopiridina por GC. Se agregó lentamente una solución de 2-aminobenzonitrilo (350 g, 2.96 mol) en tolueno (2.3 L) (puede necesitar un ligero calentamiento para disolverse) durante un período de 30 minutos mientras se mantiene la temperatura a <-60 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla se vertió cuidadosamente en solución fría de ácido clorhídrico (1.96 L de ácido clorhídrico al 32%, 3 l de agua y 2 kg de hielo) mientras se agitaba. La mezcla se agitó durante una hora más antes de permitir que las capas se separen. La capa acuosa inferior se retiró y la capa orgánica superior se extrajo con solución de ácido clorhídrico (350 mL de ácido clorhídrico al 32% y 3 L de agua). Se agregó hielo (4 kg) a las capas acuosas ácidas combinadas antes de ajustar a pH = 10 con una solución de amoníaco al 35% (aproximadamente 6.5 L). Agregar más hielo según sea necesario para lograr una temperatura final de 0-5 °C. La lechada se agitó a 0-5 °C, durante 30 minutos más. La lechada se filtró y se lavó con agua hasta que estuvo libre de amoníaco. El producto se secó en un horno de aire circulante a 50 °C (hasta que se alcanzó un peso constante) para dar un sólido de color amarillo/naranja (558 g, 95% de rendimiento, 87% de pureza por GC).

Ácido 2-(benzotriazol-1-il)-2-(benciloxicarbonilamino)-acético (8)

Una mezcla agitada vigorosamente de benzotriazol (512 g, 4.30 mol), carbamato de bencilo (650 g, 4.30 mol) y monohidrato de ácido glioxílico (396 g, 4.30 mol) en tolueno (12 L) se calentó a reflujo y se eliminó el agua, usando un aparato Dean and Stark.

La velocidad de calentamiento se ajustó para mantener baja la formación de espuma. La evolución del agua cesó después de haber recolectado aproximadamente 150 mL. También se formó un sólido en la mezcla agitada. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora más antes de dejar que se enfriara lentamente durante la noche. El sólido se filtró y se retiró con fuerza durante 30 minutos antes de lavar con MTBE (2 X 1 L). El producto se secó al aire a 40 °C (hasta que se alcanzó un peso constante) para dar un sólido casi blanco (1330 g, 95% de rendimiento, mancha única por TLC).

Bencil-(benzotriazol-1-il)-[2-(piridina-2-carbonil)-fenilcarbamoil]-metil-carbamato (9)

Una mezcla del compuesto en bruto 4 (2000 g, 10.09 mol) y el compuesto 8 (3620 g,

11.09 mol) en DCM (36 L) se enfrió a 0-5 °C en un recipiente de reacción de 60 L. Se agregó 4-dimetilaminopiridina (148 g, 1-21 mol) en un lote. Se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2417 g, 12.61 mol)

en pequeñas porciones durante un período de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante una hora más a 0-5 °C para dar una solución clara de color marrón oscuro. La TLC (elución con acetato de etilo al 50% en hexano) indicó que todo el compuesto 4 (R_f = 0.7 mancha amarilla) se había consumido y que se había formado el compuesto 9 (R_f = 0.35). Se agregó solución saturada de bicarbonato sódico (20 L) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro antes de evaporarse al vacío para dar un aceite espeso (aproximadamente 7150 g, 140% de rendimiento en bruto).

Bencil (2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-benzo [e] [1,4] diazepin-3-il)-carbamoato (10)

El compuesto 9 en bruto (aproximadamente 7.15 kg) se disolvió en metanol (10 L) y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó una solución de metanol saturado con amoníaco (10 L) en una porción. La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La TLC (elución con acetato de etilo al 50% en hexano) indicó que el compuesto 9 (R_f = 0.35) había eliminado el benzotriazol (R_f = 0.5) para dar un producto intermedio no ciclado (R_f =

0.1). La mezcla se calentó inicialmente a aproximadamente 30 °C y luego se dejó agitar durante la noche mientras se enfriaba a temperatura ambiente. Se formó un sólido en la mezcla agitada. La TLC (elución con acetato de etilo al 50% en hexano) indicó que el producto intermedio no ciclado ($R_f = 0.1$) se había ciclado para formar el compuesto 10 ($R_f = 0.15$). La lechada se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol frío (1 L) seguido de acetato de etilo (3 L) y finalmente hexano (2 L). El filtrado se separó hasta aproximadamente la mitad de su volumen original y se dejó reposar durante dos días. Una segunda cosecha se filtró (si se formó) y se lavó con metanol frío, acetato de etilo y hexano. Los cultivos buenos combinados se secaron al aire a 40-50 °C en una cabina de aire circulante para dar un sólido de color blanco crema (1785 g). El material se puede suspender en dos volúmenes de DCM, filtrar y volver a secar para mejorar la pureza si es necesario.

Se preparó un total de 27.6 kg (92% de pureza por HPLC) del compuesto en bruto 10 a partir de 114.4 kg del compuesto 9 en bruto usando el método anterior. Una lechada de DCM redujo el rendimiento a 25.9 kg (98% de pureza por HPLC; 42% de rendimiento en dos etapas del compuesto 4).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.84 (1H, dt $J=1.4, 7.5$ Hz), 7.50-7.28 (8H, m), 7.20 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 5.37 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 5.15 (2H, d, $J=2.7$ Hz).

Bencil (1- [4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-2-oxo-butil]-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H- benzo [e] [1,4] diazepin-3-il)-carbamato (11)

El compuesto 10 (1040 g, 2.69 moles) se suspendió en tetrahidrofurano (10.4 L) en una atmósfera de nitrógeno a 0-5 °C. Se agregó tert-butoxido de potasio (423 g, 3.77 mol) en una sola porción dando como resultado una exotermia de 10 °C. Una solución casi clara se formó brevemente antes de que se formara otro sólido. La mezcla se volvió a enfriar a 0-5 °C. El compuesto en bruto 3 (2080 g, 6.72 mol de producto en bruto con contenido activo de 5.04 mol) se agregó lentamente durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. Se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla se calentó a 20-25 °C y se agitó durante una hora más. La TLC (elución con acetato de etilo al 50% en hexano) indicó que se había formado el compuesto 12 ($R_f = 0.55$) pero quedaba algo del compuesto 10 ($R_f = 0.15$). También se pudo ver una mancha de subproducto de sililo ($R_f = 0.8$). Se agregó una carga adicional de tert-butoxido de potasio (78 g, 0.70 mol) en un lote y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El control por TLC ocasionalmente indicó que todo el compuesto 10 se había consumido. Si queda algo del compuesto 10 por TLC, se agrega el compuesto en bruto adicional 3 (200 g, 0.65 mol) se agita durante 10 minutos. Se carga tert-butoxido de potasio extra (78 g, 0.70 mol) y se agita durante 20 minutos. La reacción ahora debería estar completa, pero esta etapa se puede repetir hasta que se consuma el compuesto 10. La mezcla se agitó durante una hora más y luego se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución de salmuera al 5% (20 L) y se extrajo con acetato de etilo (10 L y luego 5 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera al 5% (5 L) y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se evaporó al vacío para dar aceite viscoso (a veces conteniendo algunos cristales). El aceite se vertió lentamente en hexano (15 L) permitiendo que se formara un sólido. La lechada resultante se agitó durante 2 horas para formar una lechada fina. La mezcla se filtró y se lavó con hexano (2 X 3 L). La torta del filtro se secó al aire a 20-30 °C en una cabina de aire circulante para dar un sólido de color marrón claro (1291 g, 78% de rendimiento, 97.6% de pureza por HPLC).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.47 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.42-7.28 (6H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.49 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.20-5.10 (3H, m), 4.45 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 3.67 (2H, s), 1.24 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.05 (3H, s).

tert-Butil (3-nitrofenil)-carbamato (N2)

Se agregó trietilamina (915 g, 9.04 mol) y 4-(dimetilamino)-piridina (30 g, 0.25 mol) a una solución de 3-nitroanilina (833 g, 6.03 mol) en tetrahidrofurano (6.1 L) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo y luego se apagó el calentamiento externo. Se agregó una solución de di-tert-butildicarbonato (1448 g, 6.63 mol) en tetrahidrofurano (2.2 L) a tal velocidad para mantener el reflujo. La mezcla se calentó a reflujo con calentamiento externo durante otras 2 horas. La TLC (elución con acetato de etilo al 33% en hexano) indicó que toda la 3-nitroanilina ($R_f = 0.6$) se había consumido y se había formado el compuesto N2 ($R_f = 0.85$). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM (15 L). La mezcla se lavó con agua (2 X 8 L), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución de DCM se pasó a través de un tapón de gel de sílice (1 kg) y se lavó con más DCM (5 L) para eliminar la 4-(dimetilamino)-piridina residual. La solución se evaporó al vacío para dar una lechada espesa. Se agregó hexano (4 L) y la mezcla se dejó enfriar durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con hexano (3 L). La torta del filtro se secó en una cabina de aire circulante durante la noche para dar un sólido de color marrón claro (1205 g, 84% de rendimiento, mancha única por TLC).

tert-Butil metil-(3-nitrofenil)-carbamato (N3)

Una solución de tert-butil-(3-nitrofenil)-carbamato (904 g, 3.79 mol) en tetrahidrofurano (11.25 L) se enfrió a 0-5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó tert-butoxido de potasio (555 g, 4.95 mol) en pequeñas porciones durante un periodo de una hora mientras se mantenía la temperatura a

5 <10 °C. La mezcla se agitó entonces a aproximadamente 10 °C, durante 90 minutos antes de volver a enfriar a 0-5 °C. Se agregó lentamente sulfato de dimetilo (622 g, 4.93 moles) durante un periodo de una hora mientras se mantenía la temperatura a <10 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La TLC (elución con acetato de etilo al 10% en hexano) indicó que se había consumido todo N2 (Rf = 0.35) y se había formado N3 (Rf = 0.45). La mezcla se vertió cuidadosamente en una solución diluida de amoníaco (3 L de solución de amoníaco al 33% p/p y 10 L de agua) y se agitó durante una hora. La mezcla se extrajo en DCM (3 X 5 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 L) y luego con salmuera (5 L) antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se evaporó al vacío para dar un aceite de color rojo/marrón (943 g, 98% de rendimiento, 98.5% de pureza por GC).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, t, J = 8.1 Hz), 3.31 (3H, s), 1.46 (9H, s).

tert-Butil (3-aminofenil)-metil-carbamato (N4)

20 Se agregó trietilamina (30 mL) a una solución de tert-butil metil-(3-nitrofenil)-carbamato (500 g, 1.98 mol) en metanol (2.5 L). Se agregó cuidadosamente paladio sobre carbono (5% p/p; pasta Johnson Matthey tipo 87L, 50% de agua; 50 g) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se hidrogenó usando un agitador Parr a una presión de hidrógeno de 50 psi. La absorción de hidrógeno fue rápida y la mezcla presentó exotermia lentamente desde 20 °C a 75 °C. La hidrogenación continuó durante una hora después de que la exotermia había terminado. La TLC (solución de elución de cloroformo al 89%, metanol al 10% y amoníaco al 1%) indicó que se había consumido N3 (Rf = 0.75) y se había formado N4 (Rf = 0.55). La mezcla se filtró cuidadosamente a través de un lecho de celite encima de una almohadilla de fibra GF-F. El filtrado se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo sólido resultante se suspendió en hexano (1000 mL) durante una hora. La mezcla se filtró y se lavó con hexano (500 mL). El producto se secó en una estufa de vacío a 40 °C para dar un sólido de color marrón claro (429 g, 97% de rendimiento). 98.6% de pureza por GC, intervalo de fusión = 100-102 °C. (Esta hidrogenación también se ha llevado a cabo a presión atmosférica).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.65-6.56 (2H, m),

35 6.5 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 3.65 (2H, br s), 3.22 (3H, s), 1.45 (9H, s).

3-Amino-1-(4-acetoxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-5-piridin-2-il-1,3-dihidrobenczo [e] [1,4] diazepin-2-ona (13-A)

40 Una solución al 45% p/v de bromuro de hidrógeno en ácido acético (2080 mL, 11.6 mol) se diluyó con más ácido acético (11 L) y se agitó a temperatura ambiente. El compuesto 11 (2230 g, 3.63 mol) se agregó en un lote (con una exotermia a 4 °C). La mezcla se calentó a 35-40 °C, durante 2 horas. La TLC (de una pequeña muestra neutralizada con bicarbonato de sodio saturado y extraída en diclorometano, eluida con metanol al 5% en diclorometano) indicó que todo el compuesto 11 (Rf = 0.95) se había consumido y que solo una pequeña cantidad del producto intermedio protegido con Cbz (Rf = 0.45) se mantuvo. La mezcla se evaporó al vacío (75 °C/<100 mbar) para eliminar la mayor parte del ácido acético. El residuo espeso se disolvió en agua fría (20 L) a <10 °C y se lavó con diclorometano (2 x 8 L) para eliminar el bromuro de bencilo y los subproductos de sililo. Cada lavado de diclorometano se volvió a extraer con agua (3 L). Se agregó diclorometano fresco (10 L) a la solución acuosa. Se agregó bicarbonato de sodio sólido a la mezcla agitada hasta que se detuvo la efervescencia y el pH = 8. La capa de diclorometano se retiró y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano (5 L). Las capas de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron al vacío para dar un aceite espeso. Se agregó acetato de etilo (5 L) al aceite mientras todavía estaba en el matraz rotatorio Rotavap. El aceite se disolvió y un sólido cristalizó. La lechada se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó bien con acetato de etilo frío. Las aguas madres se evaporaron para producir una cosecha adicional. El producto se secó a 35 °C, en una cabina de aire circulante para dar un polvo de color blanco crema (1250 g, 84% de rendimiento, 98.6% de pureza por HPLC).

55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.17 (1H, d, 7.8 Hz), 7.81 (1H, dt, J = 2.0, 7.8 Hz), 7.49 (1H, dt, J = 2.0, 7.8 Hz), 7.42-7.33 (2H, m), 7.23 (1H, dt, J = 1.0, 7.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.10 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.67 (1H, s), 4.43 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.18 (2H, q, J = 10 Hz), 3.65 (2H, br s), 2.47 (1H, br s), 2.08 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.28 (3H, s).

60 Sal del ácido (R)-3-Amino-1-(4-acetoxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-5-piridin-2-il-1,3-dihidrobenczo [e] [1,4] diazepina -2-ona (R)-mandélico (14-A sal R-mandelato)

65 El compuesto 13-A (1266 g, 3.10 mol) se suspendió en acetonitrilo (8050 mL) a 20 °C. Aproximadamente la mitad del sólido pareció disolverse. Se agregó ácido R-mandélico (283 g, 1.86 mol, 0.6 equivalentes molares) a la mezcla agitada. El sólido restante se disolvió lentamente para formar una solución amarilla clara. Se agregó éter dietílico (2660 mL). La solución permaneció clara a 20 °C. La mezcla se enfrió lentamente a -5 °C, durante un periodo de 30

minutos. A medida que la temperatura cayó por debajo de 5 °C, la solución se puede sembrar con sal de R-mandelato previamente preparada (> 99% de ee por HPLC quiral). Se forma una suspensión muy espesa (casi solidificada) que se diluyó lentamente mientras se agita durante otras 2 horas. La mezcla se filtró (lentamente) y se lavó con acetonitrilo al 50% en frío (-18 °C) en éter dietílico (1.5 L) y luego con solo éter dietílico (2.5 L). El producto se secó a 35 °C en una cabina de aire circulante durante la noche para dar un sólido casi blanco (1022 g ligeramente húmedo). El sólido puede ser ligeramente pegajoso si queda algo de acetonitrilo durante el secado al aire. La HPLC quiral indicó que la sal estaba compuesta de aproximadamente 69% del isómero R y 32% de isómero S. El producto en bruto (1022 g) se disolvió en acetonitrilo (4.1 L) a aproximadamente 45 °C. Se calienta hasta que esté en solución y luego dejar que se enfríe de forma natural inmediatamente con solo una mezcla ocasional. El calentamiento prolongado o el sobrecalentamiento parecen provocar la descomposición del producto. Una vez que la temperatura ha descendido por debajo de 35 °C, la solución se puede sembrar con sal de R-mandelato previamente preparada. La mezcla se enfrió lentamente a aproximadamente 20 °C, durante un período de 4 horas con agitación ocasional. La mezcla espesa se filtró y se lavó con acetonitrilo frío (aproximadamente -10 °C) (1 L) seguido de éter dietílico (2 L). El producto se secó a 35 °C en una cabina de aire circulante durante la noche para dar un sólido cristalino de color blanco (461 g, 99.5% de ee por HPLC quiral para isómero R, 26.5% de rendimiento).

La siembra con sal de R-mandelato preparada mediante un procedimiento correspondiente al anterior o en el ejemplo 2 se puede usar para acelerar la cristalización, pero no es esencial.

20 (R)-3-Amino-1-(4-acetoxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-5-piridin-2-il-1,3-dihidrobenczo [e] [1,4] diazepina -2-ona (14- A)

El compuesto 14-A sal de R-mandelato (4474 g, 7.98 mol) se disolvió en una mezcla agitada de bicarbonato de sodio saturado (25 L) y diclorometano (25 L) y se agitó durante 10 minutos. La capa acuosa se retiró y se volvió a extraer con diclorometano (5 L). Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio más saturada (10 L).

La nueva capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (5 L) nuevamente. Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución de base libre se evaporó hasta un volumen de 15 L. Se supuso que esta solución contenía 3260 g (7.98 mol) del compuesto 14-A. La solución se usó directamente en la siguiente etapa. 99.6% de pureza por HPLC, 99.3% de ee de pureza por HPLC quiral para isómero R.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.82 (1H, dt, J = 1.3, 8.1 Hz), 7.50 (1H, dt, J = 2.0, 7.8 Hz), 7.42-7.33 (2H,m), 7.23 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.10 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.67 (1H, s), 4.43 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.18 (2H, q, J = 10 Hz), 2.48 (1H, br s), 2.08 (3H, s), 1.56 (2H, br s), 1.32 (3H, s), 1.28 (3H, s).

35 (R)-1- [1-(4-acetoxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-benczo [e] [1,4] diazepin-3-il] - 3-(3-tert-butoxicarbonil-metilamino-fenil)-urea (18-A)

40 Una lechada de 1,1'-carbonildiimidazol (421 g, 2.60 mol) en DCM (3260 mL) se enfrió a 0-5 °C mientras se agitaba bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó lentamente una solución del compuesto N4 (577 g, 2.60 mol) en DCM (1630 mL) durante un período de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. El 1,1'-carbonildiimidazol se disolvió lentamente para formar una solución naranja clara durante la adición. La solución se agitó a 0-5 °C, durante una hora más antes de calentar a 15-20 °C y agitar durante una hora más. Se agregó lentamente una solución al 21.73% p/v del compuesto 14A (3751 mL, que contenía 815 g, 2.00 mol) en DCM durante un período de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura a 15-20 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante otras 2 horas. La TLC (muestra pequeña enfriada en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Eluido con acetato de etilo) indicó que se había consumido todo el compuesto 14A (R_f = 0.1) se había formado el compuesto 18A (R_f = 0.35). La mezcla se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 X 6 L). Cada lavado se volvió a extraer con DCM (2 L). Las capas de DCM combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron al vacío para dar un aceite espeso (2020 g, todavía un poco húmedo con disolvente). Se agregó acetato de etilo (5 L) y la evaporación continuó para eliminar el DCM residual de la mezcla. La mezcla se completó hasta un volumen de 7.25 L con acetato de etilo (una concentración del producto en bruto de aproximadamente 25% p/v). 85.8% de pureza por HPLC con dos componentes de ejecución anterior (6.9% y 0.8%) y dos componentes de ejecución posterior (3.9% y 0.6%).

Purificación del compuesto 18-A

60 Una columna de cromatografía se empaquetó en húmedo con 3 kg de gel de sílice en acetato de etilo al 79%, hexano al 20% y trietilamina al 1% (la trietilamina se usa solo durante el empaquetado de la columna). Se diluyeron aproximadamente 1000 mL de solución de compuesto 18A (que contenía aproximadamente 250 g de producto en bruto) a 2000 mL con acetato de etilo y luego se agregó lentamente hexano (500 mL) mientras se agitaba. Esta solución clara se cargó en la columna. La columna se eluyó con hexano al 20% en acetato de etilo (se requirieron aproximadamente 35 L) hasta que se eliminó la impureza menos polar y luego con acetato de etilo (se requirieron aproximadamente 35 L) hasta que se eliminó el compuesto 18A. Se evaporaron buenas fracciones al vacío para eliminar el disolvente. La evaporación se detuvo mientras el aceite del producto todavía era móvil y antes de que se

formara un vidrio/alquitrán espeso. Pureza por HPLC 96.8%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.79 (1H, dt, $J = 2.0, 7.5$ Hz), 7.51 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.42-7.30 (3H, m), 7.26 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.13-7.05 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.86 (1H, br s), 6.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 11.0, 6.0$ Hz), 3.21 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.29 (3H, s), 1.26 (3H, s).

(R)-1-[1-(4-acetoxi-3,3-dimetil-2-oxo-butil)-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il]-3-(3-metilamino-fenil)-urea (TR2-A)

El compuesto 18-A (1046 g) se disolvió en ácido acético saturado (aproximadamente 1.5 molar) con cloruro de hidrógeno (11 L) para dar una solución de color naranja claro. La mezcla presentó exotermia desde 15 °C a 23 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC (muestra pequeña neutralizada con bicarbonato de sodio y extraída en DCM; elución: acetato de etilo) indicó que todo 18-A ($R_f = 0.35$) se había convertido en TR2-A ($R_f = 0.20$). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante una hora para reducir el contenido de cloruro de hidrógeno. La mayor parte del ácido acético se eliminó al vacío (65 °C/ <60 mmHg) para dar un aceite de color ámbar espeso. El producto se disolvió en DCM (10 L) y se vertió en una solución saturada agitada de bicarbonato de sodio (15 L). Se agregó más bicarbonato de sodio sólido hasta que se detuvo la efervescencia y el pH = 8. (No usar una base más fuerte que el bicarbonato. Incluso el carbonato eliminará el grupo acetato). La capa de DCM se retiró y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 X 2L). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron a través de un lecho de celite. La solución de DCM se evaporó al vacío para dar un aceite espumado. Se agregó acetato de etilo (5.5 L) al material mientras todavía estaba en el matraz del evaporador rotatorio giratorio con el vacío apagado. El aceite se disolvió y se formó un sólido lentamente. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras permanecía durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (4 L). La torta del filtro se retiró con fuerza y luego se secó en un horno de vacío a 35 °C, durante la noche. El sólido se rompió y se pasó a través de un tamiz antes de secarse más a vacío a 35 °C, durante 2 días (sin cambio de peso entre el segundo y el tercer día de secado) para dar un polvo de color blanco crema (740 g). TR2-A se puede recristalizar en acetato de etilo, si es necesario.

Se preparó un total de 3711 g (84% de rendimiento, 98.2% de pureza por HPLC, 99.9% de ee de pureza por HPLC quiral para isómero R) del compuesto TR2-A a partir de aproximadamente 5234 g del compuesto 18-A usando el método anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.77 (1H, dt, $J = 1.8, 7.9$ Hz), 7.49 (1H, dt, $J = 1.8, 7.9$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 1.8, 7.9$ Hz), 7.33 (1H, ddd, $J = 1.2, 4.9, 7.3$ Hz), 7.25 (con el pico CHCl_3 , t, $J = 7.3$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.03-6.93 (3H, m), 6.75 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 1.8, 7.3$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J = 1.8, 7.9$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 10.6$ Hz), 3.73 (1H, br s), 2.77 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.23 (3H, s).

Ejemplo 4: estudio de solubilidad

Un estudio de solubilidad confirmó que (TR1) y (TR2-A) son más solubles en solución acuosa que YF476; y (TR2-A) es más soluble en solución acuosa que (TR1). El compuesto de prueba (2.5 mg de sólido; $n = 1$) se pesó en un vial de vidrio transparente y se agregó solución reguladora de Britton-Robinson (0.5 mL) (pH 2.01, pH 3.06, pH 4.06, pH 5.08, pH 5.99, pH 6.98, y pH 8.16). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche usando un sistema de rodillos de vial, y luego se filtró (tamaño de poro de 0.45 μm ; sin saturación previa). Se tomaron muestras de dos partes alícuotas (50 μL) del filtrado y se diluyeron con un volumen de ácido clorhídrico 0.1 N y metanol (1:1 v/v) antes del análisis por HPLC-UV. Se preparó un estándar en DMSO a 10 mg/mL ($n = 1$) que luego se diluyó 10 veces en ácido clorhídrico 0.1 N y metanol (1:1 v/v) para dar una solución de 1 mg/mL. La concentración del compuesto de prueba en el filtrado se cuantificó en relación con el estándar de concentración.

El análisis se realizó usando un sistema de HPLC-UV en gradiente con un tiempo de ciclo total de 6 min. La detección UV entre 220 nm y 300 nm se realizó usando un detector de matriz de fotodiodos.

pH	Solubilidad acuosa			Ventaja de solubilidad		
	YF476 ($\mu\text{g/mL}$)	(TR1) ($\mu\text{g/mL}$)	(TR2-A) ($\mu\text{g/mL}$)	((TR1)/YF476)	((TR2-A)/YF476)	((TR2-A)/TR1)
2.01	2650	5000	4190	1.9	1.6	0.8
3.06	99.7	645	730	6.5	7.3	1.1
4.06	5.9	58.2	218	9.9	36.9	3.7
5.08	1.4	9.8	56	7	40.0	5.7
5.99	1.3	11.6	47.2	8.9	36.3	4.1
6.98	1.4	5.84	51	4.2	36.4	8.7
8.16	1.5	7.81	45.4	5.2	30.3	5.8

5 La ventaja de solubilidad de (TR1) y (TR2-A) sobre YF476 es especialmente pronunciada a pH 4-6, que es el intervalo de pH de la parte del intestino delgado - duodeno a yeyuno terminal o ilion medio - donde tiene lugar la mayoría de la absorción de fármacos. Esta solubilidad mejorada es un indicador de que (TR1), (TR2), (TR3) y (TR2-A) es probable que estén más biodisponibles y, por lo tanto, sean mejores candidatos a fármacos que YF476.

Los valores dados en la tabla anterior son para YF476 cristalino y (TR2-A) y (TR1) amorfo.

10 El (TR2-A) cristalino tenía casi el mismo perfil de solubilidad que el (TR2-A) amorfo y, por lo tanto, es probable que tenga una biodisponibilidad oral comparable. Esto es sorprendente porque el YF476 cristalino está poco biodisponible y tuvo que convertirse en una forma amorfa (dispersión secada por pulverización) para aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad oral. Esto no debería ser necesario con (TR2-A).

pH	Solubilidad acuosa	
	(TR2-A) amorfa (µg/mL)	(TR2-A) cristalina (µg/mL)
2.01	5000	4190
3.06	683	730
4.06	282	218
5.08	128	56
5.99	53.4	47.2
6.98	43	51
8.16	40.2	45.4

15 Ejemplo 5: estudios de morfología

En contraste con YF476, los estudios indican que (TR1) y los enantiómeros puros (TR2) y (TR3) prefieren un estado amorfo sobre un estado cristalino.

20 Los intentos iniciales de cristalizar (TR2) y (TR3) no tuvieron éxito, lo que indica la preferencia por un estado amorfo. De hecho, el análisis XRPD de (TR2) confirmó un estado amorfo.

25 Esto es indicativo de una ventaja sobre YF476 en términos de la formulación de una composición farmacéutica apropiada. YF476 es cristalino, lo que contribuye a una baja solubilidad y biodisponibilidad. El YF476 amorfo se puede usar para aumentar la biodisponibilidad, pero requiere estabilización, que se puede lograr como una dispersión sólida en hidroxipropilmetilcelulosa mediante secado por pulverización. La formulación de (TR) (en forma racémica, no racémica o enantioméricamente pura), que prefiere un estado amorfo, evitaría la necesidad de esta estabilización.

30 Ejemplo 6: antagonismo del receptor CCK

(TR2) y (TR3) se compararon con YF476 y YM022 en ensayos funcionales del receptor CCK₁ y CCK₂ con los siguientes criterios de ensayo.

Ensayo del receptor (efecto antagonista)	Fuente	Estímulo	Incubación	Componente medido	Método de detección
CCK ₁ (humana)	(Células CHO) recombinantes humanas	CCK-8s (300 nM)	10 min 37 °C	cAMP	HTRF
CCK ₂ (humana)	(Células CHO) recombinantes humanas	CCK-8s (10 nM)	10 min 37 °C	cAMP	HTRF

HTRF: fluorescencia homogénea de resolución temporal
 cAMP: monofosfato de adenosina cíclico
 CHO: ovario de hámster chino

35 Los resultados de los ensayos se muestran en la tabla a continuación:

CCK ₁			CCK ₂		Selectividad	
Antagonista	IC ₅₀ (nM)	K _B (μM)	IC ₅₀ (nM)	K _B (nM)	IC ₅₀ (CCK ₁)/ IC ₅₀ (CCK ₂)	K _B (CCK ₁)/ K _B (CCK ₂)
YF476	160	24	0.52	0.064	308	375
TR2	1000	150	2.5	0.31	400	484
TR3	8500	1300	99.0	12.0	86	108
YM022	-	-	0.55	0.68	-	-

(TR2) y (TR3) fueron antagonistas potentes del receptor CCK₂ y antagonistas menos potentes del receptor CCK₁. En el ensayo de CCK₂, (TR2) se comparó favorablemente con YF476 e YM022: (TR2) fue solo aproximadamente 5 veces menos potente que YF476 e YM022; y aunque la afinidad de (TR2) por el receptor CCK₂ fue aproximadamente 5 veces menor que la de YF476, fue dos veces mayor que la de YM022. Además, la selectividad de (TR2) para el receptor CCK₂ sobre el receptor CCK₁ fue 30% más alta que la selectividad de YF476. La potencia de los antagonistas se expresa como IC₅₀, la concentración de antagonista que causa una inhibición media máxima de la respuesta del agonista de control. La afinidad del antagonista para el receptor se expresa como K_B, la concentración del antagonista, que ocuparía el 50% de los receptores en equilibrio.

Ejemplo 7: cribado de unión del receptor

El potencial de (TR2) y (TR3) para unirse a otros receptores celulares y nucleares se probó en un panel de 80 receptores. El ensayo usó ligandos de receptor radiomarcados (agonista o antagonista, dependiendo del receptor), y la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la unión del ligando se midió por recuento de centelleo. No se encontró unión significativa al receptor (aparte de CCK₂ y CCK₁).

Ejemplo 8: Estudios preclínicos: proliferación de células in vitro.

La potencia de (TR2) y (TR3) se probó en un ensayo de proliferación de sulforodamina-B (SRB) en una línea celular de adenocarcinoma gástrico humano transfectada de manera estable con el gen de gastrina/receptor de CCK₂ humano (AGS_{GR}). SRB es un colorante fluorescente que se une a las proteínas, por lo que las células con una alta tasa de síntesis de proteínas (células proliferativas) mostrarán altos niveles de fluorescencia en el ensayo SRB. El fragmento de gastrina G17 tiene un efecto antiproliferativo en las células AGS_{GR}. Entonces, cuando se trata con G17, las células muestran niveles más bajos de fluorescencia en el ensayo SRB. (TR2) y (TR3) se compararon con los controles positivos YF476 y YM022. (TR2), YF476 y YM022, a una concentración de 100 nM, inhibieron completamente los efectos antiproliferativos de G17 (10 nM). (TR3), a una concentración de 500 nM, tuvo el mismo efecto. Ninguno de los compuestos probados afectó la proliferación de células AGS_{GR} en ausencia de G17.

Ejemplo 9: Estudios preclínicos: ratas con una fístula gástrica.

El efecto de las inyecciones subcutáneas de YF476, (TR2) y (TR3) sobre la secreción de ácido gástrico estimulada por pentagastrina se probó en ratas conscientes con una fístula gástrica crónica. Todos los tratamientos inhibieron dependiendo de la dosis la respuesta de secreción ácida. Los valores de ED₅₀ para YF476, (TR2) y (TR3) fueron 0.012, 0.03 y 0.3 μmol/kg, respectivamente.

Ejemplo 10: farmacocinética en sujetos sanos

En un estudio inicial, voluntarios sanos tomaron una dosis oral única de 100 mg (TR2) como ingrediente farmacéutico activo (API) en una cápsula. Se midieron las concentraciones en plasma. El área bajo la curva de las concentraciones en plasma de (TR2) después de una dosis oral única de 100 mg de ingrediente farmacéutico activo (AUC = 439.1) fue aproximadamente el doble que la observada para una formulación similar de una dosis oral única de YF476 100 mg (AUC = 198.5). De este modo, se observó que (TR2) era más biodisponible que YF476.

En otros estudios clínicos, voluntarios sanos (n = 8) tomaron dosis orales únicas de 5, 15, 50 y 100 mg (TR2) como ingrediente farmacéutico activo (API) en una cápsula. (Polvo de formulación de cápsula TR2 (API) en una cápsula de gelatina dura, sin excipientes, sin procesamiento). Se midieron las concentraciones en plasma. El área media bajo la curva (AUC) de las concentraciones en plasma de (TR2) después de una dosis oral única de 100 mg de API (AUC_{0-24 h} (ng.h/mL) = 241.5) fue aproximadamente tres veces mayor que la observada para una formulación similar. (polvo de YF476 (cristalino) en cápsula de gelatina dura, sin excipiente, sin procesamiento del API) de una dosis oral única de YF476 100 mg (AUC_{0-24 h} = 81.3; n = 10). De este modo, se observó que (TR2) tenía una mejor biodisponibilidad oral que YF476 en los sujetos sanos.

Los voluntarios sanos ($n = 8$) tomaron dosis orales únicas de 5, 15, 25 y 50 mg (TR2-A) como API en una cápsula (TR2-A (cristalina) en cápsula de gelatina dura sin excipiente, sin procesamiento del API). Se midieron las concentraciones en plasma de (TR2) y (TR2-A). El área bajo la curva de las concentraciones en plasma de (TR2) después de una dosis oral única de 50 mg de (TR2-A) API ($AUC_{0-24\text{ h}} = 212.5$) fue aproximadamente la misma que la observada para una formulación similar de una dosis oral única de (TR2) 100 mg ($AUC_{0-24\text{ h}} = 241.5$). De este modo, se observó que (TR2-A) tenía una mejor biodisponibilidad oral que (TR2) en los sujetos sanos. Además, las concentraciones en plasma de (TR2-A) fueron bajas ($AUC_{0-24\text{ h}} < 10$), lo que indica que (TR2-A) está actuando como profármaco para (TR2).

10 Ejemplo 11: Estudios clínicos: efecto farmacodinámico en el sujeto sano.

La pentagastrina induce la secreción de ácido gástrico y, aumenta así la concentración de H^+ en el jugo gástrico. En un estudio inicial, en un voluntario sano, se observó que las dosis orales únicas de 5, 25 y 100 mg de (TR2) administradas junto con la infusión de pentagastrina causaban una inhibición dependiente de la dosis similar del aumento en la concentración de H^+ del aspirado gástrico inducida por la infusión intravenosa de pentagastrina como se observó para la dosis correspondiente de YF476 con infusión de pentagastrina. De este modo, la potencia de (TR2) como antagonista del receptor CCK_2 fue similar a la de YF476 en el sujeto sano.

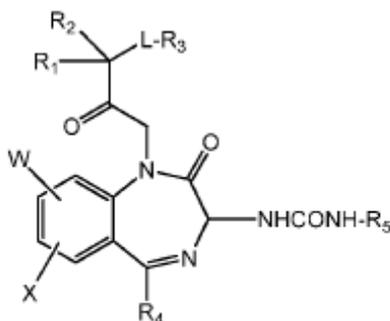
20 En otros estudios clínicos, en voluntarios sanos, se administraron dosis orales únicas de 5, 15, 50 y 100 mg de (TR2) o 5, 15, 25 y 50 mg (TR2-A) junto con infusión de pentagastrina (dosis i.v. $0.6\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ durante 2 h). En la figura 1 se muestra un gráfico de la media de las concentraciones de H^+ después de las dosis (TR2-A).

25 Se observó que tanto (TR2) como (TR2-A) causaban una inhibición dependiente de la dosis similar del aumento en la concentración de H^+ del aspirado gástrico inducida por la infusión intravenosa de pentagastrina como se observó para la dosificación de YF476 con infusión de pentagastrina. 100 mg de (TR2) y 50 mg (TR2-A) causaron una inhibición similar del aumento en la concentración de H^+ del aspirado gástrico inducida por la infusión intravenosa de pentagastrina como se observó para la dosificación de 100 mg de YF476. De este modo, la potencia de (TR2) como antagonista del receptor CCK_2 fue similar a la de YF476 en sujetos sanos, y la potencia de (TR2-A) es mayor que la de ambos (TR2) e YF476. Los resultados observados mostraron que (TR2) suprime el efecto de la pentagastrina de una manera dependiente de la dosis, y que se requería una dosis menor de (TR2-A) que (TR2) para la supresión total.

35 Las realizaciones de la invención se han descrito a modo de ejemplo y estas realizaciones se deben considerar como ilustrativas más que restrictivas. Se apreciará que se pueden hacer variaciones en forma y detalle sin apartarse del verdadero alcance de la invención, que se definirá por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (A)



(A)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, H o alifático C₁₋₃, halo o haloalifático C₁₋₃, o en la que R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono intermedio al que están unidos forman una unidad estructural carbocíclico C₃₋₆;

10 L es un enlace o alquileo C₁₋₃;

R₃ es -OR₆ o -SR₆;

W y X son, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₈ o alcoxi C₁₋₈; y

15 R₄ y R₅ son ambos, independientemente, un arilo o heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carboxamido, ciano, -SO₃H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₈, alquilamino C₁₋₈ o di(alquilo C₁₋₈)amino; y

20 R₆ es hidrógeno o alquilo (preferiblemente metilo); o

el H de R₃ (-OH o -SH) se reemplaza por una unidad estructural -C(O)R, en la que R es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida; o

25 el H de -OH o -SH de R₃ se reemplaza por -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆)alquilo)₂, un alquilcarboniloxialquilo, N-(C₁₋₆)alcoxicarbonilaminometilo, succinilo o un α-aminoalquilcarbonilo;

y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

30 en la que alifático se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica sustituido o no sustituido, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, en la que los grupos alifáticos incluyen grupos alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alqueno;

35 heteroalifático se refiere a un grupo alifático en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S);

aromático se refiere a un hidrocarburo aromático C₆₋₁₄, que comprende de uno a tres anillos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y en el que dos sustituyentes adyacentes en un anillo arilo se pueden tomar junto con los átomos del anillo intermedio, pueden formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido o anillo no aromático de 4 a 8 miembros que tiene heteroátomos de anillo 0-3 seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; en la que los grupos aromáticos incluyen grupos en los cuales un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos heteroaromáticos, cicloalifáticos o heterocíclicos, donde el radical o mancha de unión está en el anillo aromático;

45 heteroaromático se refiere a un grupo aromático que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a cuatro átomos de N, O o S como átomos en el anillo, y en el que dos sustituyentes adyacentes en el heteroarilo, tomados junto con los átomos del anillo intermedio pueden formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros o un anillo no aromático de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; en la que los grupos heteroaromáticos incluyen grupos

50

en los cuales un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos aromáticos, cicloalifáticos o heterocíclicos, donde el radical o mancha de unión está en el anillo heteroaromático;

5 un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}'$, $-\text{C}(\text{R}')=\text{C}(\text{R}')_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_3\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}'$;

10 un grupo alifático o heteroalifático opcionalmente sustituido, que incluye anillos carbocíclicos o heterocíclicos, puede estar opcionalmente sustituido, en el carbono saturado, con sustituyentes seleccionados independientemente de

15 halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}'$, $-\text{C}(\text{R}')=\text{C}(\text{R}')_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_3\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}'')_2$, o puede estar opcionalmente sustituido, en el nitrógeno de un anillo heterocíclico, con sustituyentes seleccionados entre R' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')$;

20 en los que R' , independientemente, es hidrógeno o una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática, o dos ocurrencias de R' se toman junto con su (s) átomo (s) intermedio (s) para formar un anillo aromático, heteroaromático, cicloalifático o heterocíclico de 5-7 miembros, y

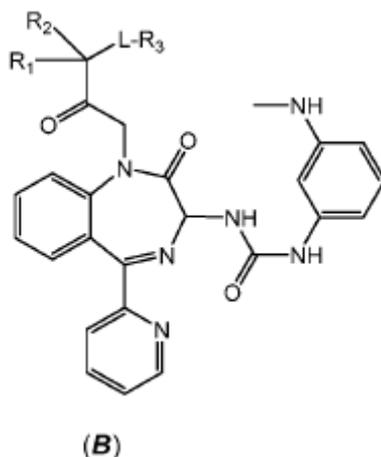
R'' es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} .

25 2. La composición de la reivindicación 1, en la que:

30 a) al menos uno de R_4 y R_5 es fenilo o piridilo no sustituido o sustituido; opcionalmente en el que al menos uno de R_4 y R_5 es fenilo no sustituido, monosustituido o disustituido o 2-, 3- o 4-piridilo no sustituido, monosustituido o disustituido; opcionalmente en el que R_5 es fenilo que tiene un sustituyente meta elegido entre NHMe , NMeEt , NEt_2 , F , Cl , Br , OH , OCH_3 , NH_2 , NMe_2 , NO_2 , Me , $(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$, CN , CH_2NMe_2 , NHCHO y $(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_3\text{H}$ donde n es 0-2; fenilo no sustituido o 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de F , Cl , CH_3 y CO_2H ; y R_4 es 2-, 3- o 4-piridilo o fenilo; y/o

b) W y X son ambos H .

35 3. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (B):



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

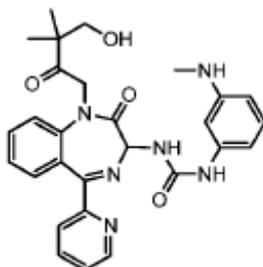
4. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que:

45 a) R_1 y R_2 son cada uno, independientemente, alquilo C_{1-2} , L es alquileo C_{1-3} (por ejemplo metileno) y R_3 es $-\text{OH}$; y/o

b) R_3 es $-\text{OR}_6$, $-\text{SR}_6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ o $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$, R_6 es hidrógeno o alquilo (preferiblemente metilo), y R_7 es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida.

50 5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de fórmula (A) o (B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre:

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de fórmula (A) o (B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto (TR):



TR

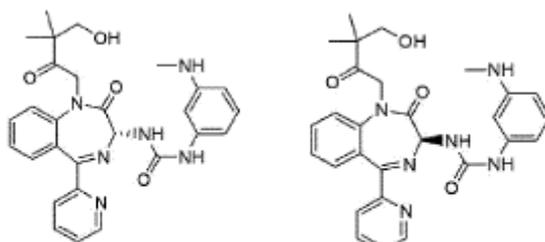
5 o una sal, éster, sal de un éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que un éster es un compuesto en el cual el H de -OH se reemplaza por una unidad estructural - C(O)R, en la que R es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida; y

10 un profármaco es un compuesto en el que el H de -OH se reemplaza por -P(O)(OH)₂, -P(O)(O alquilo(C₁₋₆))₂, alquilcarboniloxialquilo, N-(C₁₋₆) alcoxicarbonilaminometilo, succinilo, o un α-aminoalquilcarbonilo;

opcionalmente en la que (TR) se proporciona como una mezcla racémica de enantiómeros (TR2) y (TR3), una mezcla no racémica de enantiómeros (TR2) y (TR3), o como un enantiómero único (TR2) o (TR3) en forma pura ópticamente

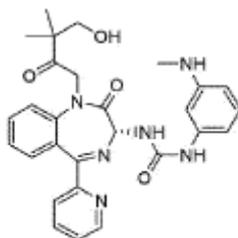
15



(TR2)

(TR3);

20 opcionalmente en la que el compuesto (TR), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto (TR2)

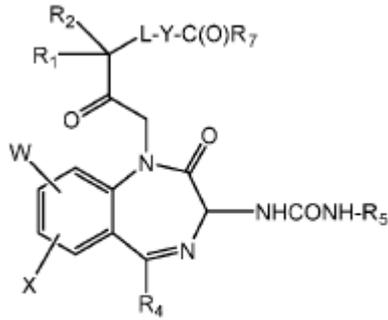


(TR2)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (C)

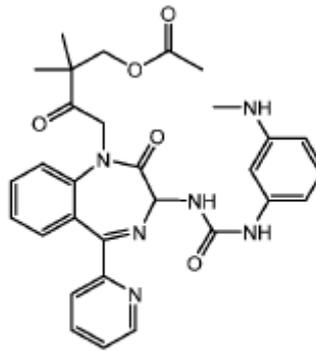


(C)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, Y es -O- o -S-; y

5 R₇ es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida.

8. La composición de la reivindicación 7, en la que el compuesto de fórmula (C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto (TR-A):

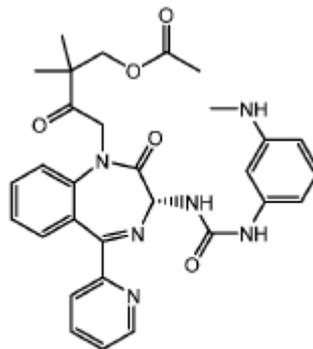


(TR-A)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 opcionalmente en la que el compuesto (TR-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto (TR2-A)



(TR2-A)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

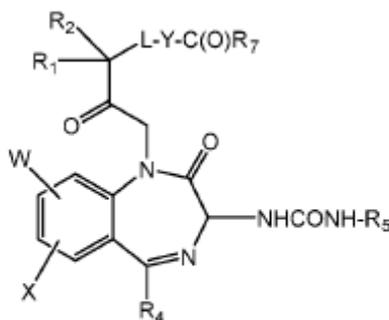
9. La composición de cualquier reivindicación anterior en la que:

a) la composición se proporciona como una forma de dosificación oral o sublingual, tal como un comprimido o cápsula, o una forma de dosificación parenteral, tal como una solución o suspensión inyectable o formulación de depósito; y/o

5 b) la composición comprende además un agente activo adicional, opcionalmente en el que el agente activo adicional es un antagonista del receptor H₂ de histamina, un PPI, un inhibidor de ácido competitivo con potasio o cualquier otro supresor de ácido gástrico, un agente citotóxico, un anticuerpo específico de tumor o un analgésico

10. Un compuesto de fórmula (C)

10



(C)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 en la que, R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, H, alifático C₁₋₃, halo o haloalifático C₁₋₃, o en la que R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono intermedio al que están unidos forman una unidad estructural carbocíclico C₃₋₆;

L es un enlace o alquileo C₁₋₃;

20 Y es -O- o -S-;

W y X son, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₈ o alcoxi C₁₋₈;

25 R₄ y R₅ son ambos, independientemente, un arilo o heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carboxamido, ciano, -SO₃H, y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₈, alquilamino C₁₋₈ o di (alquilo C₁₋₈)amino; y

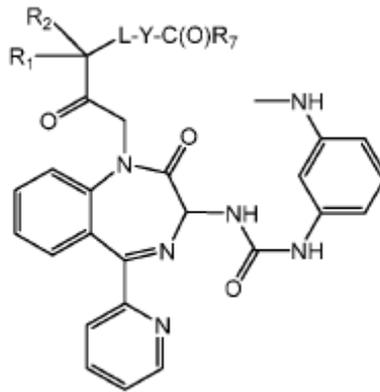
30 R₇ es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida, en la que las unidades estructurales alifáticas, heteroalifáticas, aromáticas y heteroaromáticas opcionalmente sustituidas son como se definen en la reivindicación 1.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que al menos uno de R₄ y R₅ es fenilo no sustituido, monosustituido o disustituido o 2-, 3- o 4-piridilo no sustituido, monosustituido o disustituido; opcionalmente en el que:

35 a) R₅ es fenilo que tiene un sustituyente meta elegido entre NHMe, NMeEt, NEt₂, F, Cl, Br, OH, OCH₃, NH₂, NMe₂, NO₂, Me, (CH₂)_n-CO₂H, CN, CH₂NMe₂, NHCHO y (CH₂)_n-SO₃H donde n es 0-2; fenilo no sustituido o 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de F, Cl, CH₃ y CO₂H; y R₄ es 2-, 3- o 4-piridilo o fenilo; y/o

40 b) W y X son ambos H.

12. El compuesto de la reivindicación 10 u 11, en el que el compuesto de fórmula (C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (D):

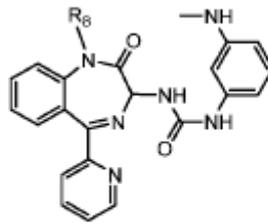


(D)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

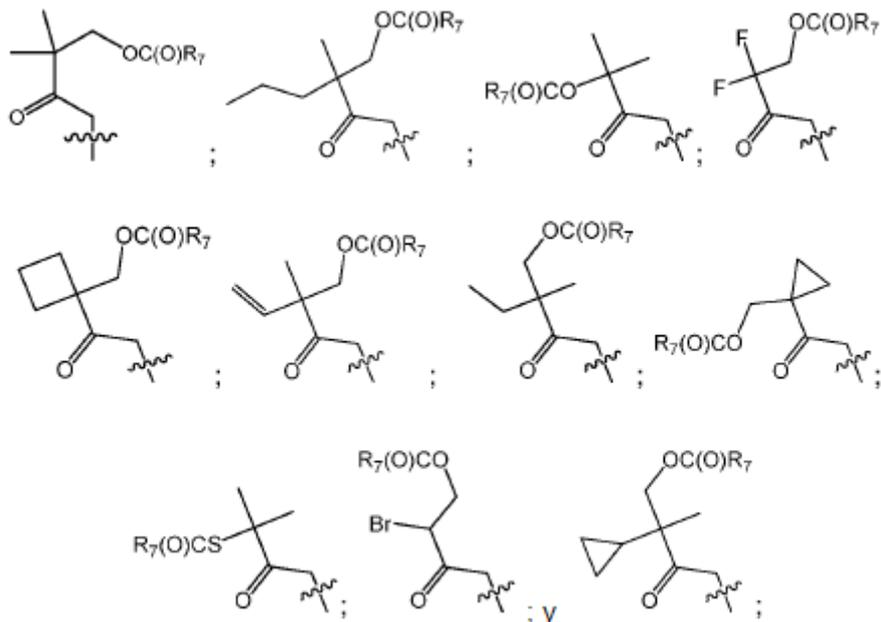
- 5 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, alquilo C₁₋₂, L es alquileno C₁₋₃ (por ejemplo metileno) e Y es -O-.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el compuesto de fórmula (C) o (D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (E):

10

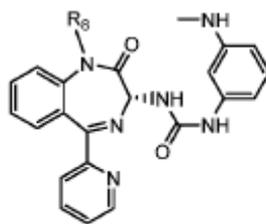


(E)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₈ se selecciona entre

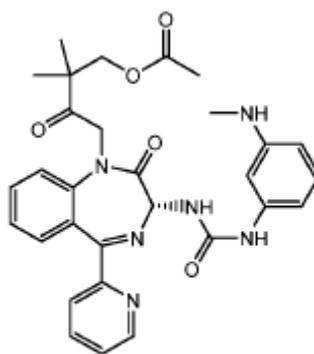


opcionalmente en la que el compuesto es un compuesto de fórmula (F):



(F)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que R_7 es alifático C_{1-6} sustituido o no sustituido, por ejemplo metilo.
- 10 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que el compuesto es un compuesto (TR2-A):



(TR2-A)

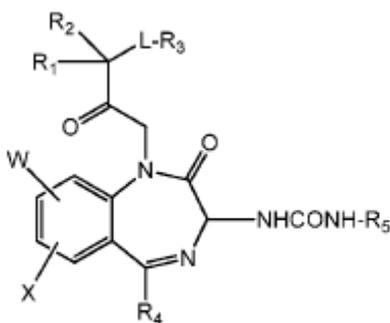
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, para uso en terapia.
- 20 18. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16 para uso en:
- 25 a) el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con los receptores CCK_2 /gastrina, un trastorno causado o asociado con hipergastrinemia o un trastorno relacionado con el ácido gástrico; opcionalmente en el que el trastorno es uno o más de úlceras gástricas y duodenales, ulceración gástrica inducida por NSAID, dispepsia, GORD, esófago de Barrett, ZES, hipergastrinemia inducida por un PPI u otro supresor de ácido (incluyendo los efectos de la abstinencia), gastritis (incluyendo gastritis inducida por *H. pylori* y complicaciones de gastritis atrófica crónica autoinmune, tales como carcinoides gástricos e hiperplasia de células ECL), tumores neuroendocrinos (no limitados a carcinoides gástricos), hiperplasia de células parietales, pólipos de la glándula fúndica, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer pancreático y cáncer de pulmón de células pequeñas; o
- 30 b) el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con el fallo o la disfunción de una función fisiológica controlada por el receptor central CCK_2 ; por ejemplo ansiedad, nocicepción, dolor, adicción a las drogas, dependencia analgésica o reacciones de abstinencia de analgesia; o
- 35 c) el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con el ácido mediante la administración de la composición o compuesto farmacéutico en combinación con un antagonista del receptor H_2 de la histamina, PPI, inhibidor de ácido competitivo con potasio o cualquier otro supresor de ácido gástrico; o

d) el tratamiento de un tumor del páncreas, el estómago, el colon o la tiroides medular, u otro tumor portador del receptor CCK₂, mediante la administración de la composición o compuesto farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en combinación con una terapia citotóxica o anticuerpo específico al tumor; o

5 e) el tratamiento del dolor mediante la administración de la composición o compuesto farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en combinación con un analgésico; o

10 f) tratar o prevenir un trastorno óseo (por ejemplo, pérdida ósea, deterioro de la calidad ósea y fracturas óseas) causado por hipergastrinemia, mediante la administración de la composición o compuesto farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, ya sea solo o en combinación con un PPI, antagonista del receptor de histamina H₂, inhibidor de ácido competitivo con potasio o cualquier otro supresor de ácido gástrico.

19. Un compuesto de fórmula (A)



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 en la que, R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, H o alifático C₁₋₃, halo o haloalifático C₁₋₃, o en la que R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono intermedio al que están unidos forman una unidad estructural carbocíclico C₃₋₆;

L es un enlace o alquileo C₁₋₃;

25 R₃ es -OR₆ o -SR₆;

W y X son, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₈ o alcoxi C₁₋₈; y R₄ y R₅ son ambos, independientemente, un arilo o heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carboxamido, ciano, -SO₃H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₈, alquilamino C₁₋₈ o di (alquilo C₁₋₈)amino; y

30 R₆ es hidrógeno o alquilo (preferiblemente metilo); o

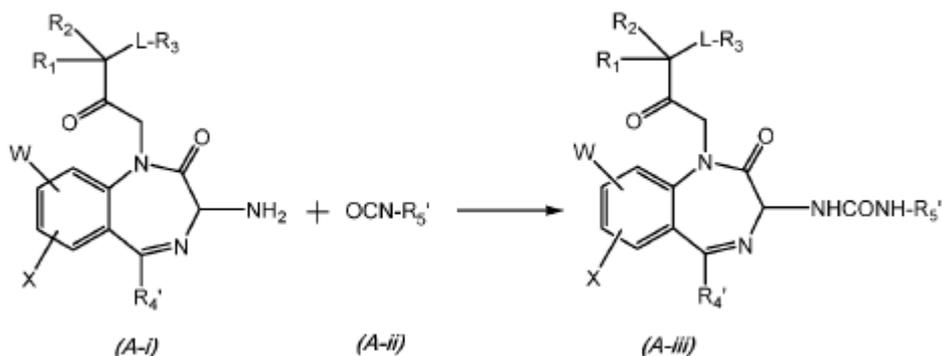
el H de R₃ (-OH o -SH) se reemplaza por una unidad estructural -C(O)R, en la que R es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida; o

35 el H de -OH o -SH de R₃ se reemplaza por -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆)alquilo)₂, un alquilcarboniloxialquilo, N-(C₁₋₆)alcoxicarbonilaminometilo, succinoilo, o un α-aminoalquilcarbonilo;

para uso como medicamento;

40 opcionalmente en el que el compuesto es un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 10 a 16.

20. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (A-iii):



dicho procedimiento comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula (A-i) con un compuesto de fórmula (A-ii) para formar un compuesto de fórmula (A-iii); en la que,

5 R_1 y R_2 son cada uno, independientemente, H o alifático C_{1-3} , halo o haloalifático C_{1-3} , o en la que R_1 y R_2 juntos con el átomo de carbono intermedio al que están unidos, forman una unidad estructural carbocíclico C_{3-6} ;

L es un enlace o alquileo C_{1-3} ;

10 W y X son, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} ;

R_3 es $-OR_6$, $-SR_6$, $-OC(O)R_7$ o $-SC(O)R_7$;

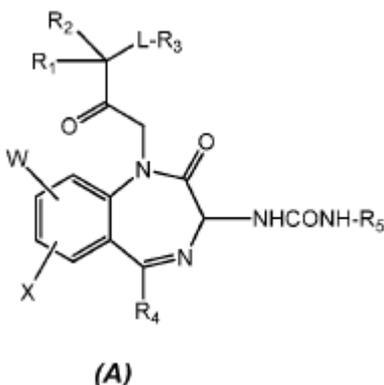
15 R_6 es hidrógeno o alquilo (preferiblemente metilo);

R_7 es una unidad estructural alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática opcionalmente sustituida; y

20 R_4' y R_5' son, independientemente, un arilo o heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carboxamido, ciano, $-SO_3H$ y alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-8} , alquilamino C_{1-8} o di(alquilo C_{1-8})amino; o una forma protegida de los mismos;

25 en la que las unidades estructurales alifáticas, heteroalifáticas, aromáticas o heteroaromáticas opcionalmente sustituidas son como se definen en la reivindicación 1;

opcionalmente en el que el procedimiento comprende la etapa adicional de desproteger el compuesto de fórmula (A-iii) para formar un compuesto de fórmula (A)

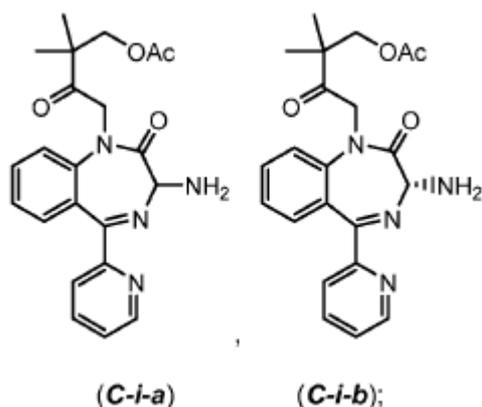


30 en la que, R_1 , R_2 , L, W, X y R_3 son como se definen para la fórmula (A-i) y R_4 y R_5 son ambos, independientemente, un arilo o heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carboxamido, ciano, $-SO_3H$ y alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-8} , alquilamino C_{1-8} o di(alquilo C_{1-8})amino;

35

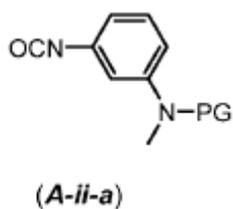
opcionalmente en la que:

(a) el compuesto de fórmula (A-i) es un compuesto de fórmula (C-i-a), preferiblemente un compuesto de fórmula (C-i-b):



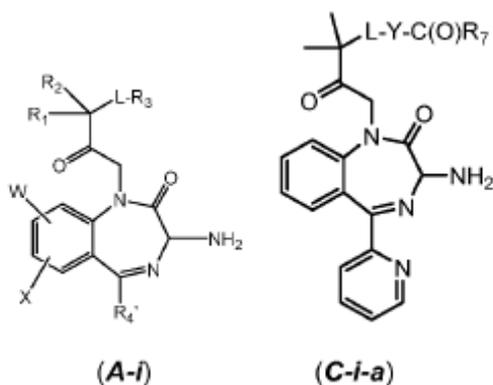
5

y/o (b) el compuesto de fórmula (A-ii) es un compuesto de fórmula (A-ii-a):



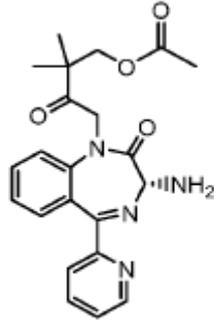
10 en la que PG es un grupo protector de amino, preferiblemente un grupo protector de BOC.

21. Un intermedio de fórmula (A-i) o (C-i-a):



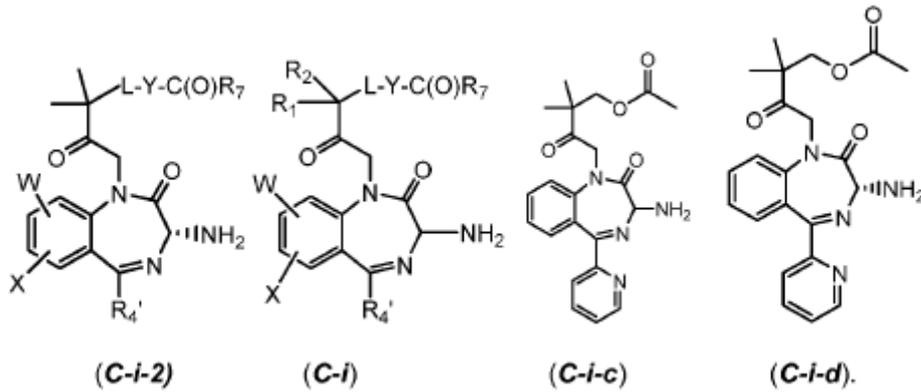
15

en la que R₁, R₂, R₃, L, Y, W, X, R₄' y R₇ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 7, 10 a 16 y 20, preferiblemente en la que el intermedio es de fórmula (C-i-d):



(C-i-d).

22. Un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (C-i-2) que comprende la resolución quiral de un compuesto de fórmula (C-i) en forma de una mezcla de sus enantiómeros, en el que la resolución quiral comprende exponer el compuesto de fórmula (C-i) a un ácido quiral tal como ácido R-mandélico, en un disolvente, tal como acetonitrilo, en el que R₁, R₂, L, Y, W, X, R₄' y R₇ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 7, 10 a 16 y 20, preferiblemente en la que el compuesto de fórmula (C-i-2) es un compuesto de fórmula (C-i-d) y el compuesto de fórmula (C-i) es un compuesto de fórmula (C-i-c)



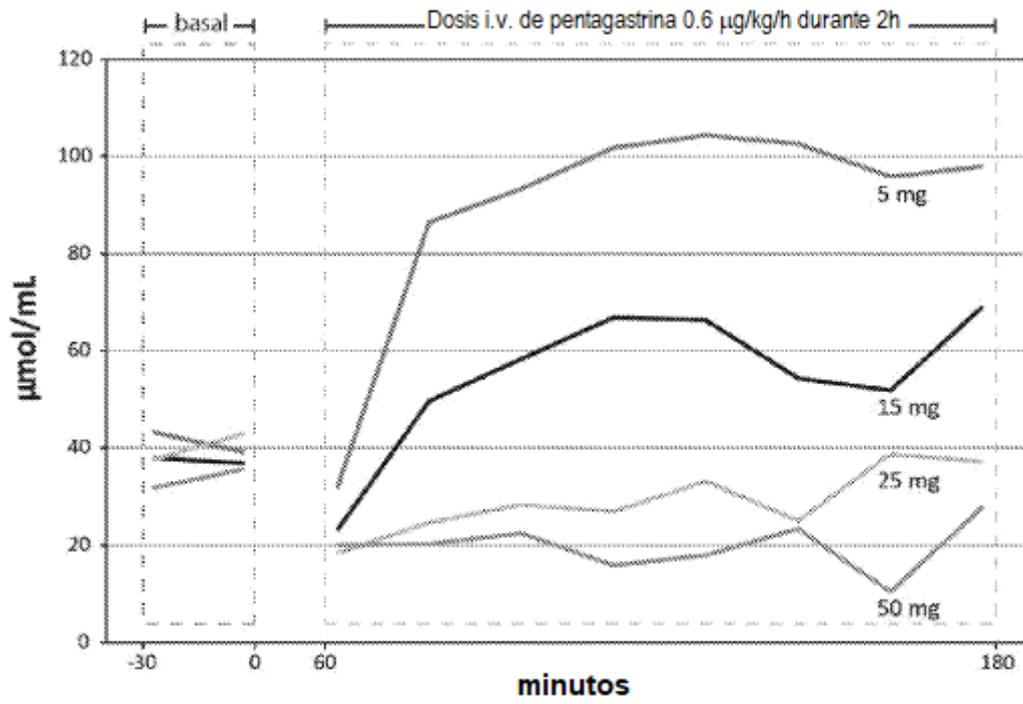


Figura 1