



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PC+
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07 53246

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

2- ALCOXI-3,4,5- TRIHIDROXI-ALQUILAMIDAS, SU PREPARACION,

COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN Y SU UTILIZACION.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

CO7D223/12; A61K 31/4017
31/554, 31/55, 31/47; A61P35/

71. SOLICITANTE

AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO

ANTONY , FRANCIA.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO.

C.C 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTÁ, D. C.,


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053246-00000-0000

 Fecha: 2007-05-28 16:23:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTE I/II Eve. 379 FASE NACIONAL II
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.**
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de Francia.

 Dirección: 20 Avenue Raymond Aron,
 92160 Antony
 Francia

 Domicilio: Antony
 Francia

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 211 86 50
 E-mail: clientes@camyp.com.
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

 Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Jidong ZHANG**
 10 rue des Frigos,
 75013
 Paris
 Francia

 3. **Jean-Marie RUXER**
 12 Esplanade de la Manufacture,
 92130 ISSY LES MOULINEAUX
 Francia

 2. **Neerja BHATNAGAR**
 17 Harvest Drive,
 Neshanic Station,
 New Jersey 08853
 Estados Unidos de América

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/002932

 Fecha: 25 de noviembre de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2006/056696 A3

 Fecha: 1 de Junio de 2006

6

Título (54)
**2- ALCOXI-3,4,5-TRIHIDROXI-ALQUILAMIDAS. SU PREPARACIÓN.
COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN Y SU UTILIZACIÓN.**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 223/12; A61K 31/401, 31/397, 31/554,
31/55, 31/47; A61P 35/00

8

Prioridad

 Si ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

29 de noviembre de 2004

(31) Número de Solicitud

0412645

9

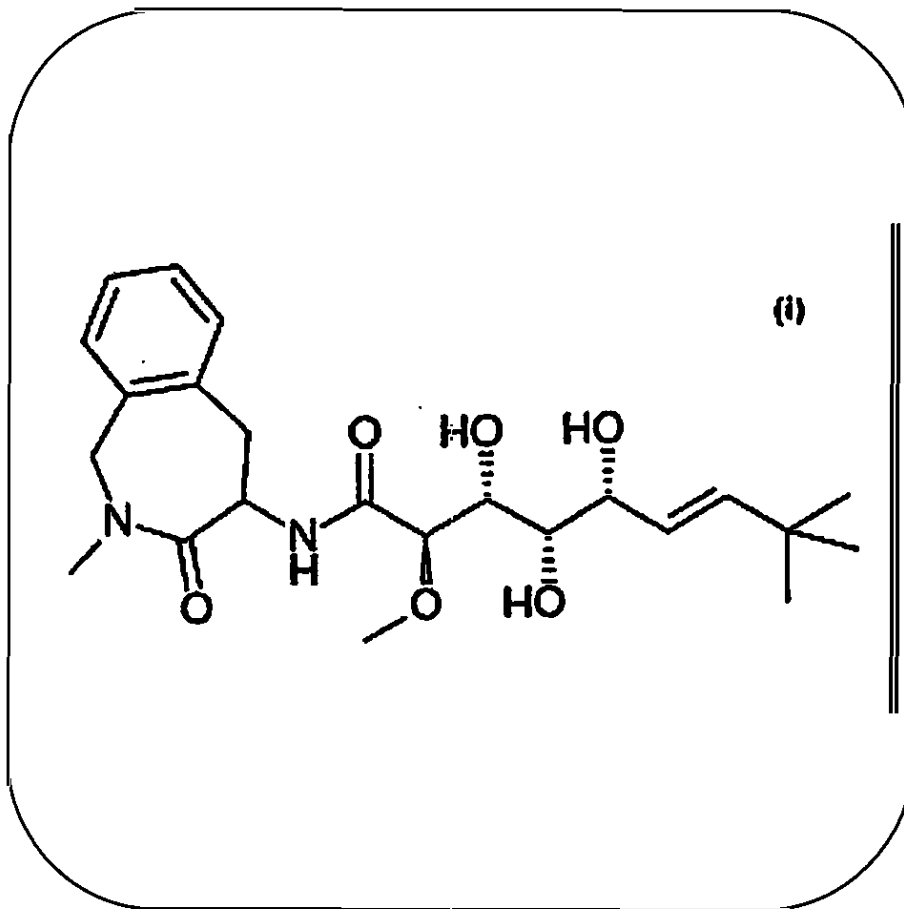
Comprobante de pago No.: 07-35,462
Fecha: 7 de mayo de 2007

10

Anexos:

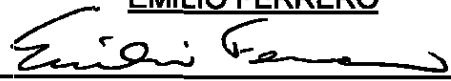
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/056696 A3**

Descripción:

Páginas 77 en el idioma original

Páginas 79 en español

Reivindicaciones: Número (s) 17

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Extracto de publicación.**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Ministère que la présente certification de signature

est effectuée conformément à la loi française

Pour le Ministre et par délégation



AVENTIS PHARMA S.A.

résident (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

Pour brevets, modèles d'utilité, dessins industriels;
marques de fabrique, de service, noms
commerciaux, enseignes, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, de servicio, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales

REPRESENTATION ET POUVOIR

MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

4576

12457
1875

por el presente nombre Richard P. CAVELIER, tpa. 832;
CONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa.
31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados
en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a
lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de
Comercio, el primero como principal y los demás como
suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en
todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al
principal en caso de ausencia o impedimento temporal o
definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el
segundo representante suplente haya de reemplazar al primero,
el tercero al segundo. En tales casos, el representante
principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos,
declararán su intención de no ejercer la representación
mediante declaración autenticada por Notario Público en
Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul
de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento,
con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare
definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la
ausencia o impedimento del representante principal, o de su
primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la
representación, en su orden, uno u otros según el caso,
asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese
momento el ejercicio de la representación por el primero,
segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba
nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra)
propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo
efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me
(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas,
ejercen o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como
los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los
siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas
de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales,
nombres comerciales, enseñas; y denominaciones de origen; su
renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,
cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos
derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del
consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial,
nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios
civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos
relacionados con estos derechos; acciones y procesos que
promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los
asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato,
transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir,
cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes
oficiosos.

par cet instrument désigne à GERMAN CAVELIER, tpa. 832;
CONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa.
31929; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliés à
Bogotá, Colombie, Carrera 4ª N° 72-35, conformément au
paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier
comme principal et les autres comme suppléants, dans leur
ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires
concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir
les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou
extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera
le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou
définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il
faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le
premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le
représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant
dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas
exercer la représentation moyennant déclaration par devant
Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout
autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à
l'étranger; et s'il s'agissait d'empêchement, avec le certificat
respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement,
le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empêchement
du représentant principal, ou de son premier ou second
suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur
représentation dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le
cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce
moment-là l'exercice de la représentation par le premier,
deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats
ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre)
propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet
effet, autorisons (ons) les dits fondés de pouvoir à me (nous)
représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans
jurisdiction; particulièrement devant celles de l'ordre
administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que
devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les
affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention,
modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de
fabrique, collectives, defensives, de service, slogans, noms
commerciaux, enseignes, et dénominations d'origine; leur
renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, leur
radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence;
b) les actions de concurrence déloyale, protection du
consommateur, opposition, radiation administrative ou
judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux,
administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces
droits; actions et procès établis par (moi/nous) ou contre moi
(nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées
ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier,
admettre les faits du procès, renoncer, ratifier les actes des
agents officiels ou personnes sans mandat.

Je soussigné M^r Hervé POMMERY

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Aventis Pharma S.A.

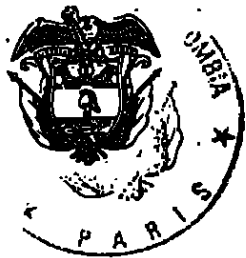
Fondé de Pouvoir

Signature

Magali LE PENNEC

CAVELIER ABOGADOS

WPPODERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.6)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

Nº. 4576

París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito **Cónsul General de Colombia en París**, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

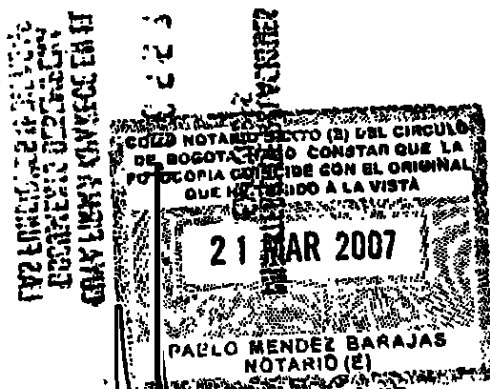
Que el señor **Richard REQUENA**, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de **Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia**, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de **Apoderada de la** compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General



Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)
Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)
Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).

264/00

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPAROL
Res. Minjusticia No. 2680/91

CO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 DEC 12 A 18-21
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
6-08553
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 MAR 2007
PABLO MENDEZ BARRAJA
NOTARIO (E)

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

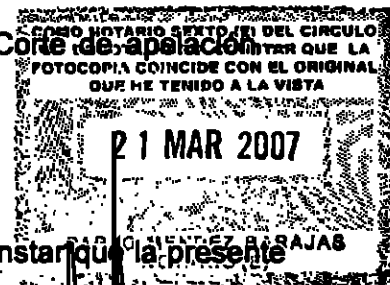
Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por **AVENTIS PHARMA S.A.** domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación República Francesa.



Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.

Traducción Oficial No. **264/00**
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía AVENTIS PHARMA S.A. y certifica que la Señora Magali LE PENNEC desempeña el cargo de Apoderada de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

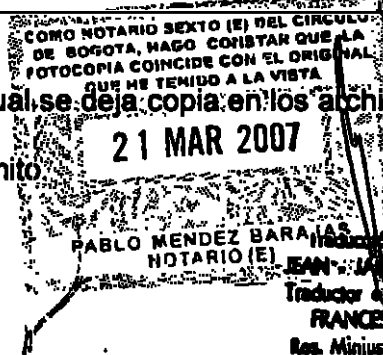
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito

Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.



Traducción Oficial No. 264/00
JEAN-JACQUES TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

Jean Jacques H. Turpin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ADECUA

RESOLUCION DEL RECTOR

18 DIC 18

JEFE DE LEGALIZACIONES

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

495153

COPIA FIRMA PARECE EN EL DOCUMENTO DESDE LAS FUNCIONES

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 MAR 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS

NOTARIO (E)

8

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

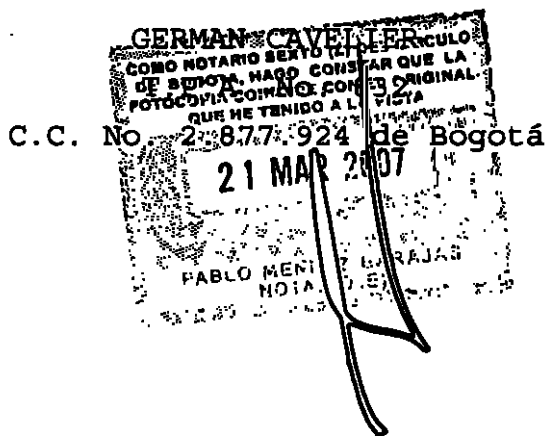
Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

German Cavelier



Acepto:

Emilio Ferrero

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 09 NOV. 2000

Apdo. NI JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente, German
Cavelier y Emilio
Ferrero

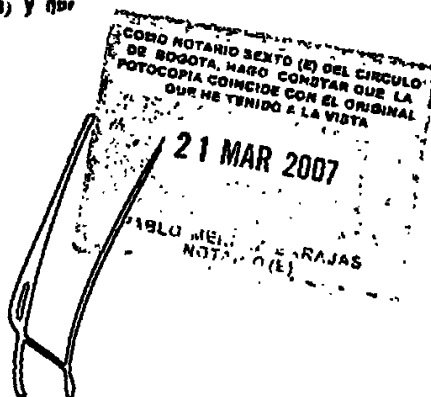
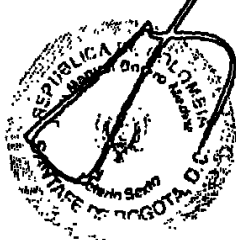
quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. # 2.877.924 Bta
CC # 438.019.4529

y la(s) Licencia(s) Militar(es) TP # 832
TP # 31.929

Domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(eron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

German Cavelier

Emilio Ferrero



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 juin 2006 (01.06.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/056696 A2

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 223/12 (2006.01) A61K 31/401 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 211/56 (2006.01) C07D 281/06 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01) C07D 223/16 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/002932

(22) Date de dépôt international :

25 novembre 2005 (25.11.2005)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0412645 29 novembre 2004 (29.11.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. (FR/FR); 20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ZHANG,
Jidong (FR/FR); 10, rue des Frigos, F-75013 PARIS (FR);
BHATNAGAR, Neerja (IN/US); 17 Harvest Drive, NE-
SHANIC STATION, New Jersey 08853 (US). RUXER,
Jean-Marie (FR/FR); 12 Esplanade de la Manufacture,
F-92130 ISSY LES MOULINEAUX (FR).

(74) Mandataire : ROUSSEAU, Plerick; Aventis Pharma
S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron,
F-92165 Antony cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

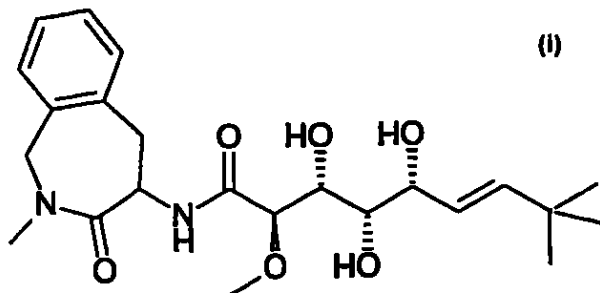
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: 2-ALCOXY-3,4,5-TRIHYROXY-ALKYLAMIDES, PREPARATION THEREOF, COMPOSITIONS CONTAINING
THEM AND USE THEREOF

(54) Titre : 2-ALCOXY-3,4,5-TRIHYROXY-ALKYLAMIDES, LEUR PREPARATION, COMPOSITIONS LES CONTE-
NANT ET UTILISATION



(57) Abstract: 2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamides,
the preparation thereof, compositions containing them
and use thereof. The invention relates particularly to
2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamides, the preparation
thereof, compositions containing them, and the use thereof
as a medicament, particularly as anti-cancer agents.

(57) Abrégé : 2-Alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamides,
leur préparation, compositions les contenant et utilisation.
La présente invention concerne notamment des
2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamides, leur préparation,
des compositions les contenant, et leur utilisation comme
médicament, en particulier en tant qu'agents anticancéreux.

WO 2006/056696 A2

Col 12467 841 0209.

2-ALCOXY-3,4,5-TRIHIDROXY-ALKYLAMIDES, LEUR PREPARATION, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION

La présente invention concerne notamment des 2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamides, leur préparation, des compositions les contenant, et leur utilisation comme médicament. Plus particulièrement, et selon un premier aspect, l'invention concerne des 2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamides utiles comme agents anticancéreux.

Des 2-méthoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamides ont été décrits dans US 6239127, US 20010044433 A1, WO 01/85697, WO 00/29382, US 4831135, EP 687673, et US 2002128474 A1. Ces documents divulguent essentiellement des analogues et dérivés de bengamide, un produit naturel isolé d'une éponge marine, *Jaspis coriacea*.

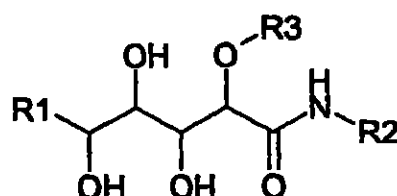
Ces mêmes produits ont été décrits dans la littérature : J. Org. Chem. (1986), 51(23), 4494-7 ; J. Org. Chem. (2001), 66(5), 1733-41 ; J. Med. Chem. 2001, 44, 3692-9.

Kinder et al, dans J. Med. Chem. 2001, 44, 3692-9, présentent l'activité de différents bengamides. Dans cette étude, les auteurs expliquent que la présence d'un ester lipophile sur le caprolactame est essentiel pour leur activité anti cancéreuse *in vitro*, et que la N-substitution du lactame par un méthyle n'a pas d'effet sur l'activité précitée.

Contre toute attente, il a été trouvé qu'il est possible d'obtenir des produits ayant une activité anticancéreuse significative en modifiant les substituants portés par l'azote du caprolactame. Il a également été trouvé des produits ayant une activité anticancéreuse significative en modifiant les substituants portés les atomes de carbone du caprolactame, notamment en substituant les carbones par un cycle. De plus, il a été trouvé qu'il est possible d'obtenir des produits dont le caprolactame a été remplacé par un autre hétérocycle, tout

en maintenant une activité satisfaisante, à substituants identiques par ailleurs.

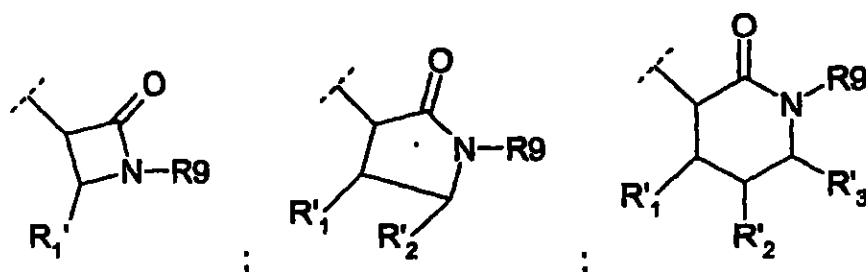
Ces produits répondent à la formule (I) suivante :



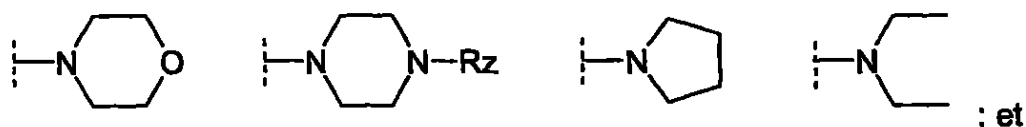
5 dans laquelle :

(i) R1 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, alkylène, hétérocycloalkylène, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroaralkyle, arylalkylène, hétéroarylalkylène, -C(R4)=N-O(R5), dans lequel R4 et R5 sont indépendamment sélectionnés
10 dans le groupe constitué par H, -(C1-C6)alkyle, -(C1-C6)alkyl-aryle, -(C1-C6)alkyl-hétéroaryle,

(ii) R2 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par :



- R9 est sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R10), CONH(R10),
15 CO(R10), O(R10), R10, dans lequel chaque R10 est indépendamment choisi parmi doublet d'électrons non liant, H, -alkyle, -alkylène, -alkynyle, -alkyle halogéné, -cycloalkyle, dans lequel chaque R10 est éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-
20 hétéroaryle, -hétéroaryle, -N(CH3)2, -NH2, -CONH2,

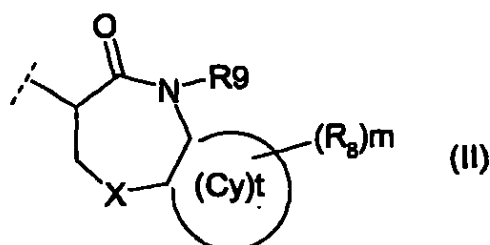


chacun des R_z est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, $\text{COO}(R_{10})$, $\text{CONH}(R_{10})$, $\text{CO}(R_{10})$, R_{10} , dans lequel chaque R_{10} est indépendamment choisi parmi $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyle}$, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyle halogéné}$, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyl-aryle}$, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyl-hétéroaryle}$, dans lequel chaque R_{10} est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyle}$, $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyle}$, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyl-aryle}$, aryle, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyl-hétéroaryle}$, $-\text{hétéroaryle}$;

et R'_1 , R'_2 , et R'_3 sont indépendamment choisis parmi H, R_9 ou peuvent former ensemble, ainsi qu'avec R_9 , un cycle aliphatique ou aromatique comprenant de 5 à 7 chaînons, et de 0 à 3 hétéroatomes indépendamment choisis parmi O, S, N.

(iii) R_3 est sélectionné dans le groupe constitué par $-(\text{C}1-\text{C}6)\text{alkyle}$, $-(\text{C}1-\text{C}6)\text{alkyl-aryle}$, $-(\text{C}1-\text{C}6)\text{alkyl-hétéroaryle}$, $-\text{aryle}$, $-\text{hétéroaryle}$, $-\text{arylalkylène}$, $-\text{hétéroarylalkylène}$.

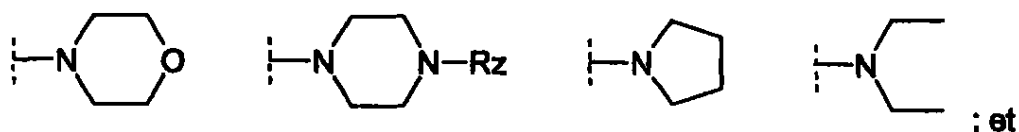
R_2 est, de préférence, choisi parmi les hétérocycles de formule générale (II) suivante:



dans laquelle :

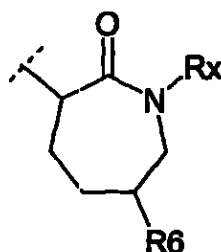
- R_9 est sélectionné dans le groupe constitué par H, $\text{COO}(R_{10})$, $\text{CONH}(R_{10})$, $\text{CO}(R_{10})$, $\text{O}(R_{10})$, R_{10} ;

- X est choisi parmi CH₂, O, S, SO, SO₂, NO, N(R_y) dans lequel R_y est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par R₉ ;
- Cy est (i) une liaison ou (ii) un cycle aliphatique ou aromatique comprenant de 5 à 7 chaînons, et de 0 à 3 hétéroatomes indépendamment choisis parmi O, S, N ;
- t prend la valeur 0 ou 1 ;
- chaque R₈ est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, N(R₁₀)₂, NO₂, CN, COO(R₁₀), CONH(R₁₀), O(R₁₀), R₁₀ et m prend les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4 ;
- chaque R₁₀ est indépendamment choisi parmi doublet d'électrons non liant, H, -alkyle, -alkylène, -alkynyle, -alkyle halogéné, -alkyl-aryle, -alkyl-hétéroaryle, -alkyl-aryle-hétéroaryle, -aryle, -hétéroaryle, -cycloalkyle, dans lequel chaque R₁₀ est éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle, -N(CH₃)₂, -NH₂, -CONH₂,



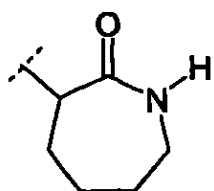
- chacun des R_z est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R₁₀), CONH(R₁₀), CO(R₁₀), R₁₀, dans lequel chaque R₁₀ est indépendamment choisi parmi -(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R₁₀ est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle ;
- sous réserve que :

1) lorsque R3 est méthyle et que R1 est CH=C(R4)(R5), avec R4 = H et R5 = C1-C4 alkyle, alors R2 n'est pas :



dans lequel Rx est choisi parmi H, alkyle, cycloalkyle, acyle, et dans lequel
5 R6 est choisi parmi H, OH, OCO-G, OCO-G-O-G-alkyle, avec G choisi parmi alkyle, alkylène, aryle, hétéroaryle ;

2) lorsque R2 est .



, alors R1 n'est pas :

- (i) 3,3-diméthylbutényle,
- 10 (ii) 3-méthylbut-1-ényle ;

3) lorsque R3 est méthyle, X est -CH₂-, t est 0, et R1 est -CH=CH-C(CH₃)₃, alors R9 n'est pas -(CH₂)-phényle, -(CH₂)-pyridine, -(C1-C6)alkyl-OH ;

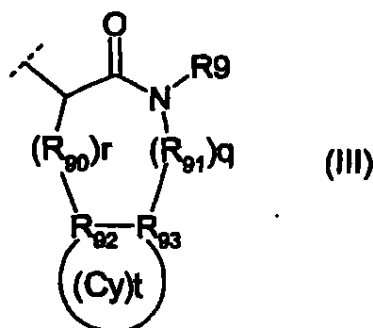
4) lorsque R3 est méthyle, X est -CH₂-, t est 0, et R9 est H, alors R1
15 n'est pas -CH=CH-phényle, -CH=CH-cyclohexane, -CH=CH-alkyle, -cyclopropane-C(CH₃)₃, -phényle-C(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₃, -C(CH₃)=CH-C(CH₃)₃, -cyclohexène.

Avantageusement, R1 peut être choisi parmi -CH=C(R11)(R12), -CH=N-O(R4), -CH=N(R4) ; dans lequel R11, R12 sont indépendamment

sélectionnés parmi H, (C1-C6)alkyle ; et R2 peut être un lactame. Plus particulièrement, R1 est $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$, dans lequel R11 est H, et R12 est (C1-C6)alkyle. Très préférentiellement, R1 est choisi parmi (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, et (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

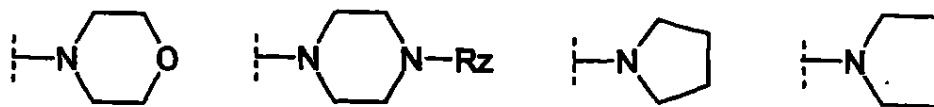
- 5 Un substituant R3 préféré est un méthyle.

D'autres produits conformes à la présente invention sont caractérisés en ce que R1 est choisi parmi $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}(\text{R}_4)$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{R}_4)$; dans lequel R11, R12 sont indépendamment sélectionnés parmi H, (C1-C6)alkyle ;
 10 et en ce que R2 est un lactame de formule générale (III) suivante:



dans lequel :

- R9 est sélectionné dans le groupe constitué par H, $\text{COO}(\text{R}_{10})$, $\text{CONH}(\text{R}_{10})$, $\text{CO}(\text{R}_{10})$, R10, dans lequel chaque R10 est indépendamment choisi parmi -
 15 $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyle}$, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyle halogéné}$, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyl-aryle}$, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyl-hétéroaryle}$, dans lequel chaque R10 est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyle}$, $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyle}$, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyl-aryle}$, aryle, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyl-hétéroaryle}$, -hétéroaryle,



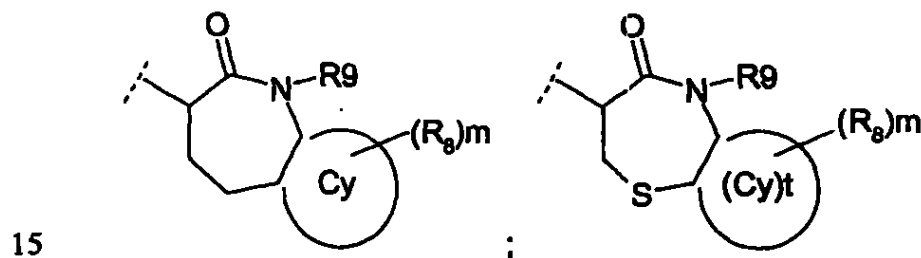
; et

- 20 chacun des Rz est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, $\text{COO}(\text{R}_{10})$, $\text{CONH}(\text{R}_{10})$, $\text{CO}(\text{R}_{10})$, R10, dans lequel chaque R10 est indépendamment choisi parmi $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyle}$, $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{alkyle halogéné}$, $-(\text{C}1-$

C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R10 est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle ;

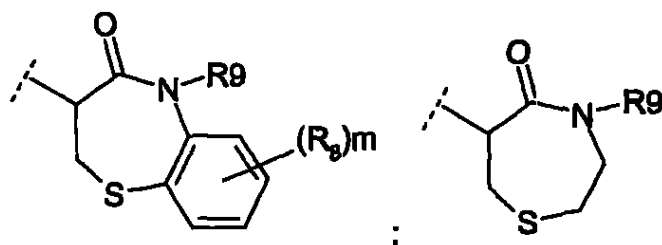
- 5 - R₉₀ et R₉₁ sont chacun -CH₂- ;
 - q et r prennent chacun indépendamment une valeur sélectionnée parmi 0, 1, 2, 3, et 4 ;
 - Cy est (i) une liaison ou (ii) un cycle aliphatique ou aromatique comprenant de 5 à 7 chaînons, et de 0 à 3 hétéroatomes indépendamment choisis parmi
 10 O, S, N ;
 - t prend la valeur 0 ou 1 ;
 - R₉₂ et R₉₃ sont chacun choisis parmi C, CH, N, NH, O, et S, étant entendu que lorsque l'un de R₉₂ et R₉₃ est NH, O, ou S, alors t = 0.

Un substituant R2 préféré peut être sélectionné dans le groupe constitué par :



dans lequel R9, Cy, t, R8 et m sont tels que définis à la revendication 2.

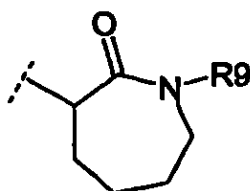
Un substituant R2 plus préféré est sélectionné dans le groupe constitué par :



dans lequel :

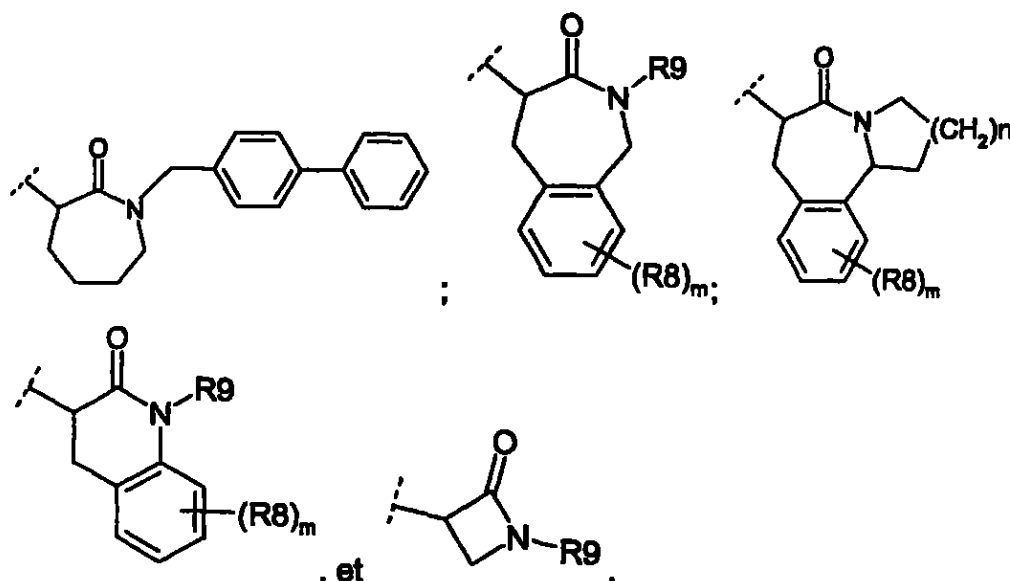
- R9 est sélectionné dans le groupe formé par H, alkène, -(C1-C6)alkyle-phényle, -(C1-C6)alkyle-phényle halogéné, -(C1-C6)alkyle-phényle-O-alkyle, -(C1-C6)alkyle-pyridine, -(C1-C6)alkyle-pyridine halogéné, -(C1-C6)alkyle-naphtyl, -(C1-C6)alkyle-N(CH₃)₂, et R8 et m sont tels que définis à la revendication 2.

Des produits conformes à la présente invention sont caractérisés en ce que R2 est sélectionné dans le groupe constitué par:



- dans lequel R9 est un alkène ou un phényle substitué par 4 ou 5 substituants indépendamment choisis parmi R8 tel que défini à la revendication 2.

Un groupe d'autres substituants R2 plus préférés peuvent être sélectionnés dans le groupe constitué par :

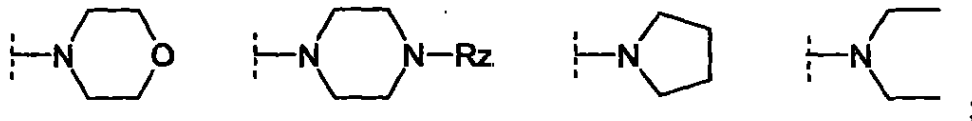


- dans lequel :

(i) m prend les valeurs 0, 1, 2, 3 ou 4 ;

(ii) n prend les valeurs 0, 1, 2 ou 3 ;

(iii) chacun des R₈ est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, N(R₁₀)₂, NO₂, COO(R₁₀), CONH(R₁₀), O(R₁₀), R₁₀, dans lequel chaque R₁₀ est indépendamment choisi parmi H, -(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R₁₀ est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle,



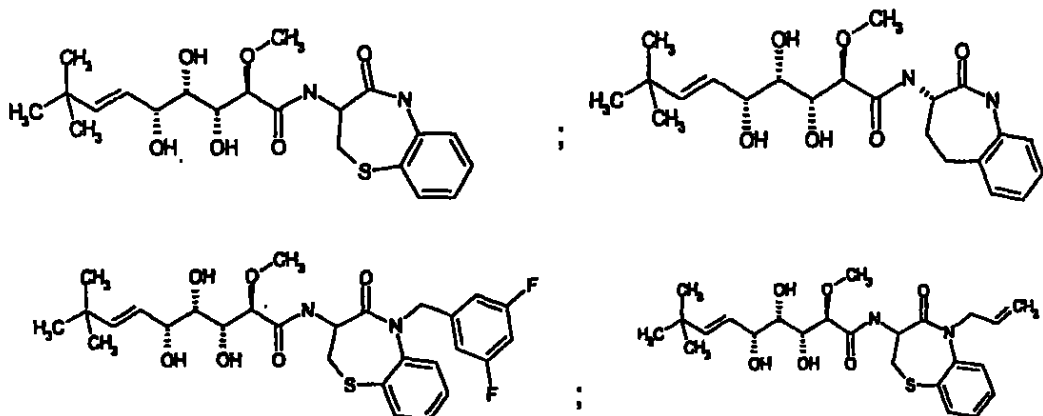
(iv) chacun des R₉, R_y, est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R₁₀), CONH(R₁₀), CO(R₁₀), R₁₀, dans lequel chaque R₁₀ est indépendamment choisi parmi -(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R₁₀ est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle,



(v) chacun des R_z est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R₁₀), CONH(R₁₀), CO(R₁₀), R₁₀, dans lequel chaque R₁₀ est indépendamment choisi parmi -(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R₁₀ est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle.

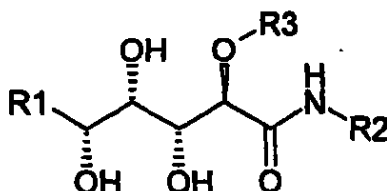
Ces substituents R2 plus préférés pourront être avantageusement substitués par des amines, et ces amines pourront être avantageusement salifiées.

De manière préférée, l'invention concerne les produits exemplifiés dans les tableaux 1 et 2. Des produits avantageusement réalisés selon la présente invention sont :



Les produits selon la présente invention peuvent exister à l'état de bases, de sels d'additions avec des acides, de solvats, d'hydrates ou de prodrogues.

Les produits conformes à l'invention auront préférentiellement une chaîne poly-hydroxylée dont la conformation absolue est :



Les produits selon l'invention peuvent être sous forme non chirale, ou racémique, ou enrichie en un stéréo-isomère, ou enrichie en un énantiomère ; et peuvent éventuellement être salifiés.

Un produit conforme à l'invention pourra être utilisé pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, en particulier un cancer.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en association avec un excipient

pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

5 Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont
10 constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

15 Les formes liquides seront de préférence injectables et, de ce fait, auront une formulation acceptable pour une telle utilisation.

Des voies d'administration par injection acceptables incluent les voies intraveineuse, intra-péritonéale, intramusculaire, et sous cutanée, la voie intraveineuse étant préférée.

20 La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration du patient et de l'état de ce dernier.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer :

25 • les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la streptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine

- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine
- 5 ◦ les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la isoexantrone
- 10 ◦ les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
- les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- 15 ◦ les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinolque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- 20 ◦ les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par des radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté par
25 le praticien en fonction du malade à traiter.

Définitions

Le terme « halogène » fait référence à un élément choisi parmi F, Cl, Br, et I.

Le terme « alkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12 atomes de carbone. Les substituants méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyl, butyle, 1-méthylpropyl, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, pentyle, 1-méthylbutyle, 2-méthylbutyle, 3-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1,2-diméthylpropyle, 2,2-diméthylpropyle, 1-éthylpropyle, hexyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 1-éthylbutyle, 2-éthylbutyle, 3,3-diméthylbutyle, heptyle, 1-éthylpentyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, et dodécyle sont des exemples de substituant alkyle.

Le terme « alkylène » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthylènyle, 1-méthyléthylènyle, prop-1-ènyle, prop-2-ènyle, Z-1-méthylprop-1-ènyle, E-1-méthylprop-1-ènyle, Z-1,2-diméthylprop-1-ènyle, E-1,2-diméthylprop-1-ènyle, but-1,3-diènyle, 1-méthylidènylprop-2-ènyle, Z-2-méthylbut-1,3-diènyle, E-2-méthylbut-1,3-diènyle, 2-méthyl-1-méthylidènylprop-2-ènyle, undéc-1-ènyle et undéc-10-ènyle sont des exemples de substituant alkylène.

Le terme « alkynyle » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant au moins deux insaturations portées par une paire d'atomes de carbone vicinaux, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthynyle; prop-1-ynyle; prop-2-ynyle; et but-1-ynyle sont des exemples de substituant alkynyle.

Le terme « aryle » fait référence à un substituant aromatique mono- ou polycyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone. Les substituants phényle, napht-1-yle ; napht-2-yle ; anthracen-9-yl ; 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle ; et 1,2,3,4-tétrahydronapht-6-yle sont des exemples de substituant aryle.

Le terme « hétéroaryle » fait référence à un substituant hétéroaromatique mono- ou polycyclique ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. Les substituants pyrrol-1-yle ; pyrrol-2-yle ; pyrrol-3-yle ; furyle ; thienyle ; imidazolyle ; oxazolyle ; thiazolyle ; isoxazolyle ; isothiazolyle ;

1,2,4-triazolyle ; oxadiazolyle ; thiadiazolyle ; tétrazolyle ; pyridyle ;
pyrimidyle ; pyrazinyle ; 1,3,5-triazinyle ; indolyle ; benzo[b]furyle ;
benzo[b]thiényle ; indazolyle ; benzimidazolyle ; azaindolyle ; quinoléyle ;
Isoquinoléyle ; carbazolyle ; et acridyle sont des exemples de substituant
5 hétéroaryle.

Le terme « hétéroatome » fait référence ici à un atome au moins divalent,
différent du carbone. N; O; S; et Se sont des exemples d'hétéroatome.

Le terme « cycloalkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique
saturé ou partiellement insaturé ayant de 3 à 12 atomes de carbone. Les
10 substituants cyclopropyle; cyclobutyle; cyclopentyle; cyclopentényle;
cyclopentadiényle; cyclohexyle; cyclohexényle; cycloheptyle;
bicyclo[2.2.1]heptyle ; cyclooctyle; bicyclo[2.2.2]octyle ; adamantyle ; et
perhydronaphtyle sont des exemples de substituant cycloalkyle.

Le terme « hétérocyclyle » fait référence à un substituant hydrocarboné
15 cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 1 à 13 atomes de carbone
et de 1 à 4 hétéroatomes. De préférence, le substituant hydrocarboné
cyclique saturé ou partiellement insaturé sera monocyclique et comportera 4
ou 5 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes.

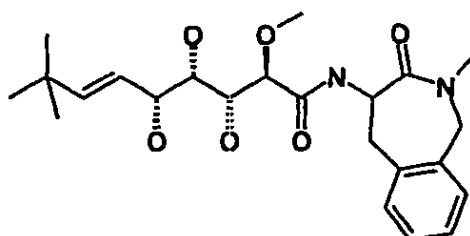
20 Les avantages de l'invention seront plus particulièrement illustrés par les
exemples suivants :

Abréviations :

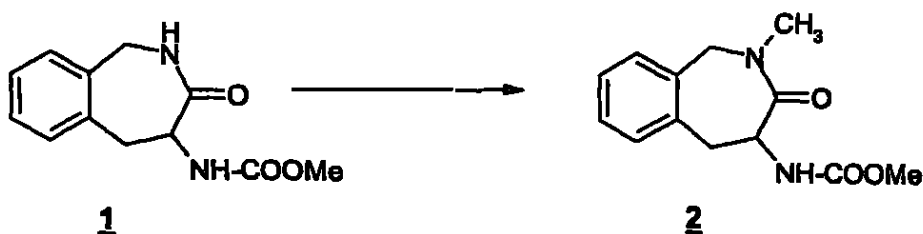
Ac acétate ; Bn benzyle ; °C degré Celsius ; cat. catalyseur ; CCM
chromatographie sur couche mince ; CCP chromatographie sur colonne
25 préparative ; cm centimètre ; δ déplacement chimique ; d doublet ; dd doublet
de doublets ; DMF diméthylformamide ; DMSO- d^6 diméthylsulfoxyde
deutérimé ; dt doublet de triplets ; éq. équivalent ; ES+/- électrospray (modes
positif / négatif) ; Et éthyle ; g gramme ; h heure ; Hz hertz ; IC₅₀ constante
d'inhibition à 50% d'activité ; IPr isopropyle ; J. jour ; J constante de
30 couplage ; LCMS chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de

masse; m multiplet; Me méthyle; mg milligramme; MHz mégahertz; mL millilitre; μ L microlitre; mm millimètre; μ m micromètre; mmol millimole; mn minute; N mol.L⁻¹; PF point de fusion; Ph phényle; ppm parties par million; q quadruplet; Rdt rendement; Rf rapport frontal; RMN ¹H résonance magnétique nucléaire du proton; s singulet; sl singulet large; t triplet; TA température ambiante; tBu tertibutyle; TFA acide trifluoroacétique; THF tétrahydrofuranne; t_R temps de rétention; U.V. ultraviolet; V volt.

Exemple1: N-(2-Méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-2-benzazépin-4-yl)-(E)-
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



a) Etape 1: préparation du (2-Méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-2-benzazépin-4-yl)-carbamate de méthyle (2)



15

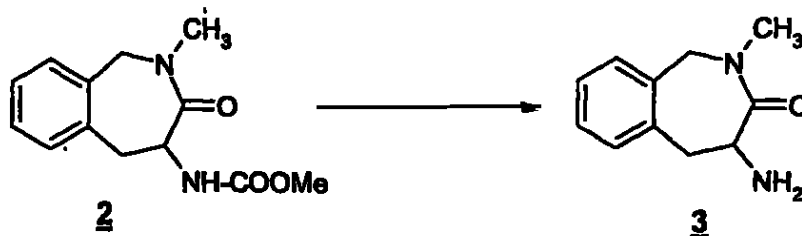
20

Une solution de 176 mg (0,75 mmol) du produit 1 ((3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1-H-2-benzazépin-4-yl)carbamate de méthyle, qui peut être préparé selon WO 02/057257 et dont le contenu de la description est incorporé ici par référence), en solution dans un mélange de 2 mL de THF sec et de 2 mL de DMF sec, est ajoutée goutte à goutte à température ambiante à une suspension de 36 mg (0,9 mmol) de NaH 60% dispersé dans l'huile, en suspension dans 2 mL de THF anhydre, sous atmosphère inerte. A la fin de l'addition, 159 mg (1,5 éq.) d'iodure de méthyle sont ajoutés. Le mélange

réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 heures, puis 10 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés tout en réfrigérant le milieu réactionnel dans un bain de glace. Le mélange est extrait par 3 x 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec 2 x 10 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 90/10. 82 mg (44%) du produit 2 attendu sont obtenus sous forme d'une huile. (CCM : R_f = 0,7 dichlorométhane/méthanol 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 2.85-3.05 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.83 (d, 1H), 5.15-5.25 (m, 2H), 6.13 (dl, 1H), 7.05-7.25 (m, 4H.)

b) Etape 2: Préparation de la 4-Amino-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-2-benzazépin-3-one (3)



0,6 mL d'iodure de triméthylsilyle est ajouté à une solution de 203 mg (0,93 mmol) de produit 2 dans 10 mL de dichlorométhane, puis le mélange est chauffé au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante et addition de 50 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est extraite avec 2 x 25 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Les phases aqueuses sont rassemblées, refroidies, puis alcalinisées par ajout d'hydroxyde de sodium 5N. Les phases aqueuses basiques sont ensuite saturées en NaCl, puis extraites par 3 x 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, et évaporées sous pression réduite pour produire un résidu huileux. Ce dernier est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange

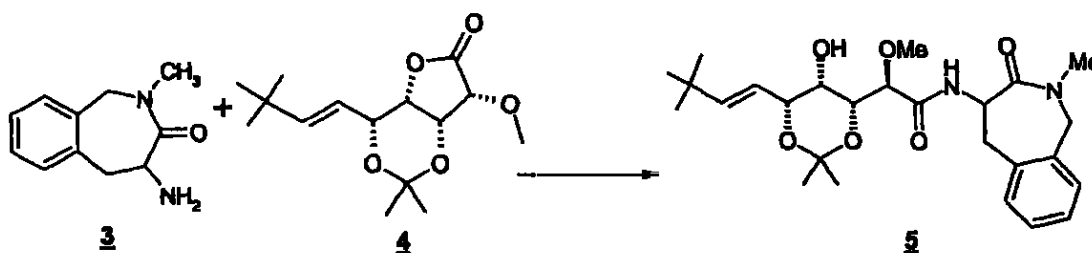
dichlorométhane/méthanol 90/10. 100 mg (57%) du produit **3** attendu sont obtenus sous forme d'une huile.

CCM: Rf: 0,2 (dichlorométhane/méthanol 90/10).

RMN H1 (CDCl3) : δ (ppm) 2.35 (sl, 2H), 2.95-3.15 (m, 1H), 3.10 (s, 3H),
 5 3.35-3.45 (dd, 1H), 3.77-3.87 (d, 1H), 4.45-4.55 (d large, 1H), 5.15-5.25 (d, 1H), 7.05-7.27 (m, 4H).

c) Etape 3: préparation du (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Diméthyl-but-1-ènyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-méthoxy-N-(2-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-2-benzazépin-4-yl)-acétamide (**5**)

10



Un mélange de 25 mg (0,13 mmol) du produit **3**, 22 mg (0,13 mmol) de 2-éthylhexanoate de sodium et 25 mg (0,088 mmol) de lactone **4** (qui peut être préparée selon les modes opératoires décrites dans J. Med. Chem, 2001, 44, 3692-3699, à partir du γ -lactone de l'acide α -glucoheptonique, et dont le contenu est incorporé ici par référence) dans 2 mL de THF sont agités à température ambiante sous azote. La réaction est poursuivie jusqu'à disparition de l'amine **3** (environ 92 heures), dont la présence est suivie par CCM (dichlorométhane/méthanol 90/10 v/v). Après addition de 20 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée par 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 97,5/2,5 v/v) pour produire une résine. Cette dernière est dissoute dans 20 mL de CH₂Cl₂, lavée par 15 mL de NaOH 1N, 15 mL d'une solution saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée

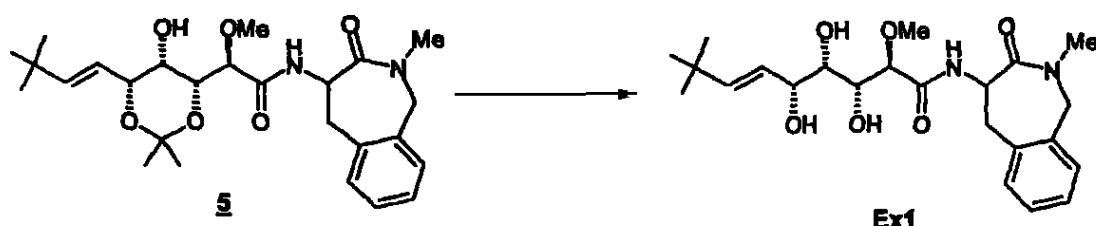
sous pression réduite pour donner 24 mg (59%) du produit attendu **5** sous forme d'une résine (2 diastéréoisomères).

ES +/- : 475(+)= $(M+H)^{+}$; 949(+)= $(2M+H)^{+}$

RMN ^1H (CDCl₃) : δ (ppm) 1,02 (m, 9H) ; 1,46 (m, 6H) ; 2,80 - 3,10 (m, 4H) ;

5 3,45 - 4,55 (m, 9H) ; 5,20 - 5,90 (m, 4H) ; 7,05 - 8,10 (m, 5H).

d) Etape 4: préparation du N-(2-Méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-2-benzazépin-4-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Exemple1)



10 Dans un ballon muni d'une agitation magnétique, on introduit successivement à 0°C, 24 mg (50 μ mol) du produit **5**, puis 2 mL d'un mélange froid acide trifluoroacétique/tétrahydrofurane/eau (1,6/1,6/1,0 v/v/v). Ce mélange est maintenu à 0°C jusqu'à disparition du produit de départ sur CCM (1 heure),

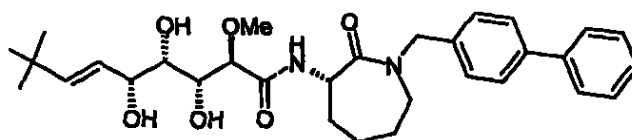
15 (dichlorométhane/méthanol 90/10 v/v). Le solvant est évaporé sous pression réduite, 2 mL de méthanol sont ajoutés au résidu, qui est de nouveau évaporé sous pression réduite. Cette dernière étape est répétée une seconde fois et le résidu est dissous dans 5mL d'eau dans un volume minimal de méthanol (0,5 mL). La solution est lyophilisée, donnant quantitativement le produit attendu Exemple1 sous forme d'une meringue.

20 ES +/- ; 435(+)= $(M+H)^{+}$; 869(+)= $(2M+H)^{+}$; 417(+)= $(M+H)^{+}$ -H₂O

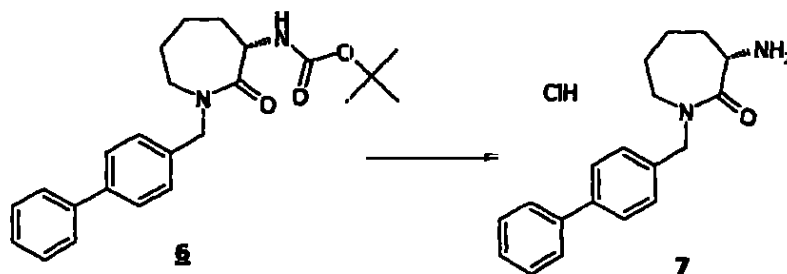
RMN ^1H (CDCl₃) : δ (ppm) 1,05 (s, 9H) ; 2,95 - 3,10 (m, 4H) ; 3,45 - 3,90 (m, 8H) ; 4,27 (m, 1H) ; 5,25 (d large, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,35 - 5,50 (m, 2H) ; 5,85 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,05 - 7,30 (m, 4H) ; 8,08 (d large, J = 6,0 Hz, 1H) .

Exemple2: N-[(S)-1-(biphényl-4-yl)méthyl]-2-oxo-perhydro-azépin-3-yl]-(E)-

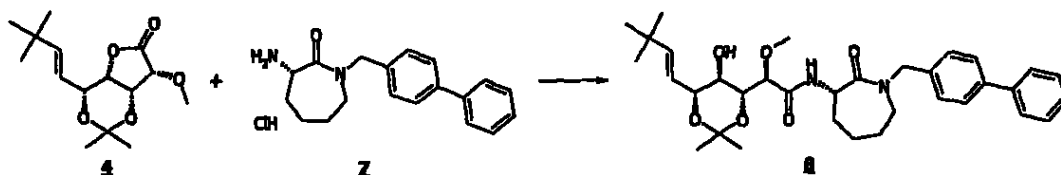
25 (2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



a) Etape 1: Préparation du Chlorhydrate de (S)-3-Amino-1-(biphényl-4-ylméthyl)-perhydro-azépin-2-one (7)



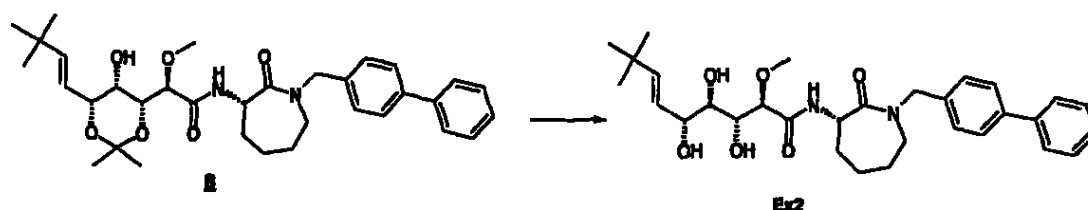
- 5 Dans un ballon de 25 mL sous agitation, sous atmosphère inerte et plongé dans un bain de glace sont ajoutés successivement 6,5 mL d'une solution de HCl dans l'AcOEt (5,5 N) à 0°C, et 2,00 g de 6 (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrits dans WO 2001068655, et dont le contenu est
- 10 pendant 3 h. L'évaporation du solvant conduit à 1,93 g de mousse blanche, qui est triturée dans 10 mL d'Et₂O. Le solide qui a précipité est filtré. Cependant, il est très hygroscopique donc il doit être récupéré avec MeOH puis évaporé à sec. 1,666 g de produit 7 sont recueillis (Rdt = 99 %).
- CCM (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,16
- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8,2 (s, 2H, NH₂); 7,65 (m, 4H); 7,46 (m, 2H); 7,36 (m, 3H); 4,78 (d, 1H); 4,50 (d, 1H); 4,36 (d, 1H); 3,63 (d, 1H); 3,32 (d, 1H); 1,96 à 1,14 (m, 6H)
- LCMS (ES⁺, 50 V) : t_R = 2,64 mn | m/z = 589⁺ (2M+H⁺); 295⁺ (M+H⁺); 167⁺ (PhBn⁺)
- 20 b) Etape 2: Préparation du (R)-N-[(S)-1-(Biphényl-4-ylméthyl)-2-oxo-perhydro-azépin-3-yl]-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-ènyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-méthoxy-acétamido (8)



Dans un ballon de 20 mL sous agitation et sous atmosphère d'argon sont introduits successivement 34,81 mg de **4** (0,122 mmol), 50,67 mg de **Z** (0,153 mmol), 41,31 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,249 mmol), et 2 mL de THF. L'agitation est maintenue 22 h à TA. Le lendemain, 20,09 mg de **Z** (0,061 mmol) et 10,54 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,063 mmol) sont introduits dans le milieu réactionnel. Au bout de 3 j., 20 mL d'AcOEt sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite lavé avec successivement 20 mL d'une solution de NaOH (0,1 N), 20 mL d'eau et 20 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. Le produit brut est purifié par CCP avec un mélange AcOEt 70 / Heptane 30 ($R_f = 0,23$). 64,43 mg de produit **8** sont recueillis (Rdt = 91 %).

LCMS (ES $^{+/-}$, 50 V) : $t_R = 4,59$ mn | $m/z = 1157^{+}$ ($2M+H^{+}$); 579^{+} ($M+H^{+}$); 521^{+} ($M+H^{+}[(H_3C)_2CO]$); 1201 ($2MH+HCOOH$); 623 ($MH+HCOOH$).
 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7,74 (d, 1H); 7,58 (t, 4H); 7,45 (t, 2H); 7,36 (m, 1H); 7,33 (m, 2H); 5,80 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz); 5,55 (dd, 1H); 4,29 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,72 (d, 1H); 3,51 (s, 3H); 3,28 (m, 2H); 2,11 (m, 2H); 1,63 (m, 1H); 1,47 (m, 2H); 1,50 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,43 (m, 2H); 1,04 (s, 9H)

c) Etape 3: Préparation du N-[(S)-1-(Biphényl-4-ylméthyl)-2-oxo-perhydroazépin-3-yl]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Exemple2)



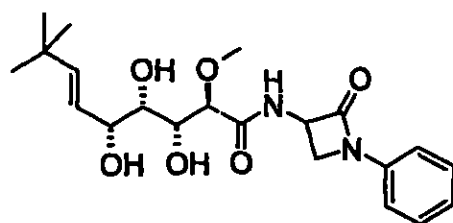
Un mélange de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF et 0,4 mL d'eau à 0°C est introduit dans un ballon de 30 mL contenant 59,79 mg de **8** (0,103 mmol) et refroidi lui aussi à 0°C. Le ballon est alors placé sous agitation à 0°C et sous

atmosphère d'argon pendant 2 h ½. Le milieu réactionnel est filtré sur millipore, les solvants sont ensuite évaporés sous vide à 0°C, puis le produit est lyophilisé dans 10 mL d'eau pure et 0,5 mL de MeOH. 50,75 mg de produit Ex2 sont recueillis (Rdt = 91 %).

5 CCM (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,16

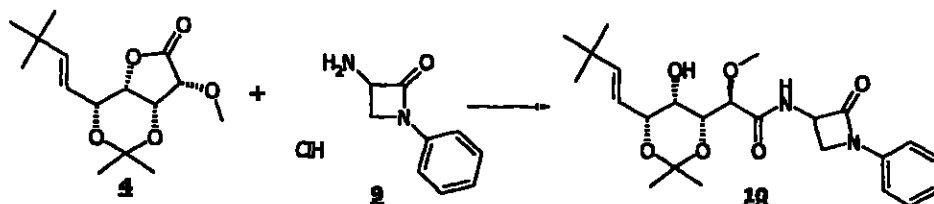
LCMS (ES+, 30 V) : t_R = 4,13 mn | m/z = 1077⁺ (2M+H⁺); 539⁺ (M+H⁺); 521⁺ (M+H⁺H₂O); 1121 (2MH+HCOOH); 583 (MH+HCOOH)

Exemple3: N-(2-Oxo-1-phényl-azétidin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



10

a) Etape 1: Préparation du (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-méthoxy-N-(2-oxo-1-phényl-azétidin-3-yl)-acétamide (**10**)



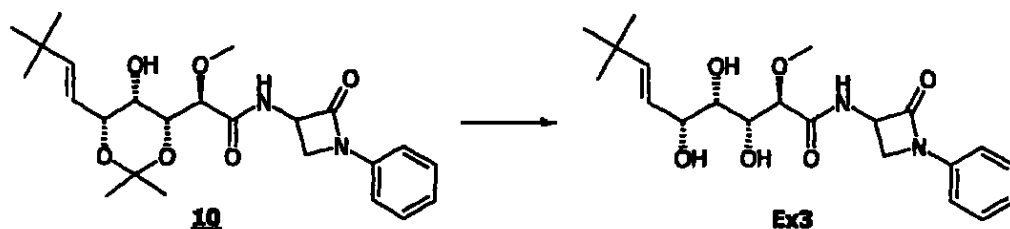
15 Dans un ballon de 20 mL sous agitation et sous atmosphère d'argon sont introduits successivement 25,39 mg de **4** (0,089 mmol), 44,36 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,267 mmol), 27,37 mg de **9** (0,150 mmol) (qui peut être préparé selon US 6031094 et dont le contenu est incorporé ici par référence) et 2 mL de THF. L'agitation est maintenue 3 j. à TA. 20 mL

20 d'AcOEt sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite lavé avec 10 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. Le produit brut est purifié par CCP avec un mélange CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7 (R_f = 0,21). 30,57 mg de produit **10** sont recueillis (Rdt = 80 %). CCM (CH₂Cl₂ 97 / MeOH 3) : R_f = 0,07

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 7,37 & 7,16 (m, 5H); 5,81 (d, 1H); 5,54 (dd, 1H); 5,22 (t, 0,5H); 5,11 (t, 0,5H); 4,30 (d, 1H); 4,13 (t, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,54 (d, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,33 (s, 3H) 1,05 (s, 9H)

5 LCMS (ES, 30 V) : t_R = 3,72 mn | m/z = 491 (MH+HCOOH).

b) Etape 2: N-(2-Oxo-1-phényl-azétidin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex3)

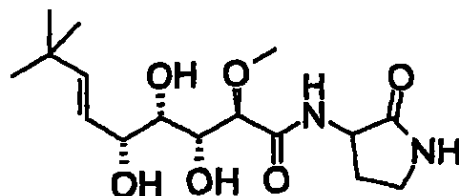


Dans un ballon muni d'une agitation magnétique, on introduit successivement
10 0,466 mL de THF, 38,7 mg (86.66 μmol) du produit 10, puis 0,932 mL de HCl (1N). Après 50 mn, le milieu réactionnel est amené à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur 2 plaques de silice préparative (20x20 cm, e = 0.5mm, Merck), éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (96/4). 14 mg (40%) de produit Ex3 sont recueillis.

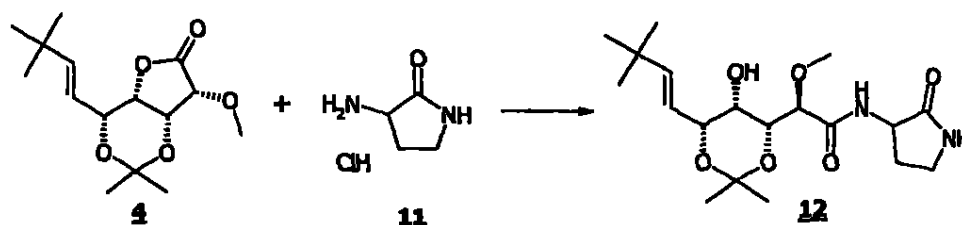
15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : mélange d'isomères 50% -50% : δ (ppm) 1,04 et 1,05 (2s, 9H) ; 3,55 et 3,56 (2s, 3H) ; de 3,51 à 3,71 (m, 2H) ; de 3,81 à 3,91 (m, 2H) ; 4,05 (m, 1H) ; 4,23 (m, 1H) ; 5,09 et 5,19 (2m, 1H) ; 5,44 (dd, J = 7,5 et 16,5 Hz, 1H) ; 5,86 (d large, J = 16,5 Hz, 1H) ; 7,16 (m, 1H) ; 7,37 (m, 4H) ; 7,54 (t large, J = 8,5 Hz, 1H) .

20 ES : m/z =405 (M-H) $^-$

Exemple4: N-(2-Oxo-pyrrolidin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



a) Etape 1: Préparation du (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-méthoxy-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-acétamide (**12**)



- 5 Dans un ballon de 20 mL sous agitation et sous atmosphère d'argon sont introduits successivement 25,40 mg de **4** (0,089 mmol), 47,77 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,287 mmol), 18,49 mg de **11** (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrites dans J. Org. Chem. 1961,26, 1482-7 dont le contenu est incorporé ici par référence) (0,135 mmol), et 2 mL
- 10 de THF. L'agitation est maintenue 4 j. à TA. 20 mL d'AcOEt sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite lavé avec successivement 20 mL d'une solution de NaOH (0,1 N), 20 mL d'eau et 20 mL d'une solution saturée de NaCl. Comme du produit s'est visiblement solubilisé dans la phase aqueuse, ce dernier est extrait par 2 fois avec un mélange de 50 mL de CH₂Cl₂ et 5 mL
- 15 de MeOH. Les 3 phases organiques sont regroupées, séchées, filtrées puis évaporées à sec. Le produit brut est purifié par CCP avec un mélange CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7. 27,11 mg de produit **12** sont recueillis (Rdt = 79 %).

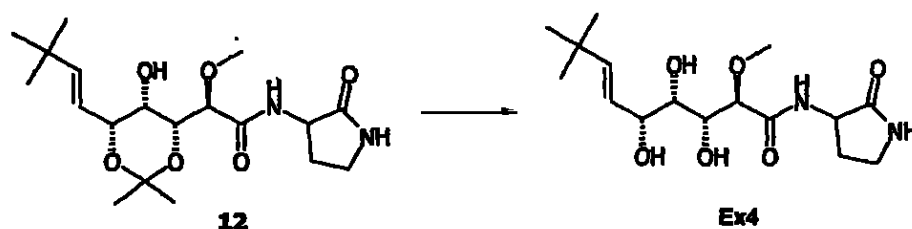
CCM (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,21

- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,08 (d, 0,3H); 6,88 (d, 0,7H); 5,78 (d, 1H); 5,67 (m, 1H); 5,55 (dd, 1H); 4,40 (t, 1H); 4,26 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,93 (d, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 2,84 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,03 (s, 9H)
- 20

LCMS (ES⁺, 30 V) : t_R = 2,84 mn | m/z = 769⁺ (2M+H⁺); 385⁺ (M+H⁺); 327⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 813 (2MH+HCOOH); 429 (MH+HCOOH)

- 25 b) Etape 2: Préparation du N-(2-Oxo-pyrrolidin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex4)

24



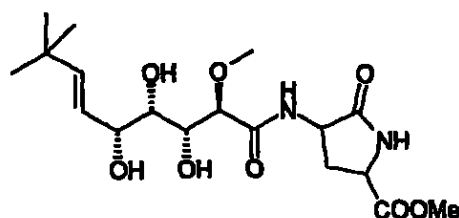
Un mélange de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF et 0,4 mL d'eau à 0°C est introduit dans un ballon de 30 mL contenant 24,37 mg de **12** (0,063 mmol) et refroidi lui aussi à 0°C. Le ballon est alors placé sous agitation à 0°C et sous atmosphère d'argon pendant 40 mn. Les solvants sont ensuite évaporés sous vide à 0°C, puis le produit est lyophilisé dans 10 mL d'eau pure. 22,67 mg de produit **Ex4** sont recueillis (Rdt = 96 %).

CCM (AcOEt 80 / EtOH 15 / H₂O 5) : R_f = 0,20

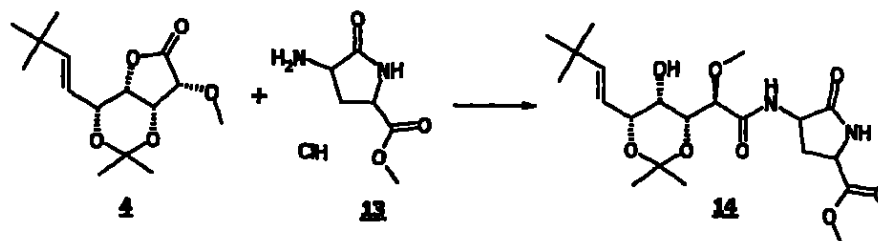
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,29 (m, 1H); 5,85 (d, 1H, J = 16 Hz); 5,43 (dd, 1H); 4,47 (m, 1H); 4,25 (dd, 1H); 3,88 (t, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 2,73 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,03 (s, 9H)

LCMS (ES⁺, 30 V) : t_R = 1,96 mn | m/z = 689⁺ (2M+H⁺); 345⁺ (M+H⁺); 327⁺ (M+H⁺H₂O); 309⁺ (M+H⁺2H₂O); 291⁺ (M+H⁺3H₂O); 733 (2MH+HCOOH); 389 (MH+HCOOH).

Exemple 5 : 5-Oxo-4-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énolamino)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle



a) Etape 1 : préparation du 4-((R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-méthoxy-acétylamino)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (**14**)

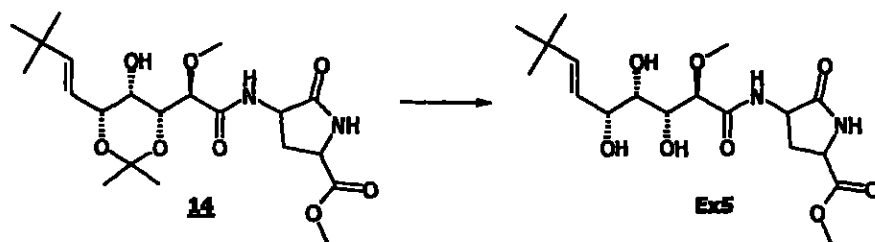


Dans un ballon de 5 mL sous agitation sont introduits successivement 43,88 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,264 mmol), 25,00 mg de **4** (0,088 mmol), 25,69 mg de **13** (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrites dans US4428960, et dont le contenu est incorporé ici par référence) (0,132 mmol), et 2 mL de THF. L'agitation est maintenue 6 j. à TA. 0,4 mL de DMF sont ajoutés puis l'agitation est maintenue 5 j. à 40°C. 20 mL d'AcOEt sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite lavé avec 10 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. Le produit brut est purifié par CCP avec un mélange CH₂Cl₂ 95 / MeOH 5. 28,07 mg de produit **14** sont recueillis (Rdt = 72 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,07 & 6,70 (d, 1H); 5,78 (d, 1H); 5,52 (dd, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,27 (dd, 1H); 4,27 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,80 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,15 (m, 1H); 1,93 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,03 (s, 9H)

LCMS (ES+, 30 V) : t_R = 2,98 mn | m/z = 885⁺ (2M+H⁺); 443⁺ (M+H⁺); 385⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 929 (2MH+HCOOH); 487(MH+HCOOH).

b) Etape 2: Préparation du 5-Oxo-4-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énoylamino)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (**Ex5**)



20

Un mélange de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF et 0,4 mL d'eau à 0°C est introduit dans un ballon de 30 mL contenant 26,70 mg de **14** (0,055 mmol) et refroidi lui aussi à 0°C. Le ballon est alors placé sous agitation à 0°C et sous atmosphère d'argon pendant 40 mn. Les solvants sont ensuite évaporés sous vide à 0°C, puis le produit est lyophilisé dans 10 mL d'eau pure. 23,20 mg de produit **Ex5** sont recueillis (Rdt = 95 %).

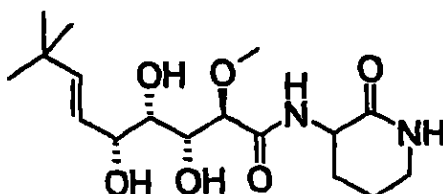
25

CCM (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,40

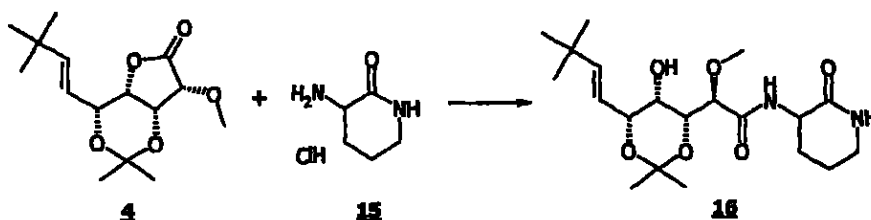
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 7,36 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 5,42 (dd, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,87 (dd, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,63 (t, 1H); 3,50 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,03 (s, 9H)

- 5 LCMS (ES+, 30 V): t_R = 2,26 mn | m/z = 1207 $^+$ (3M+H $^+$); 805 $^+$ (2M+H $^+$); 403 $^+$ (M+H $^+$); 385 $^+$ (M+H $^+$ +H $_2$ O); 367 $^+$ (M+H $^+$ +2H $_2$ O); 349 $^+$ (M+H $^+$ +3H $_2$ O); 849 (

Exemple 6: N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



- 10 a) Etape 1: Préparation du (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-méthoxy-N-(2-oxo-pipéridin-3-yl)-acétamide **16**



- Dans un ballon de 20 mL sous agitation et sous atmosphère d'argon sont
 15 Introduits successivement 24,64 mg de **4** (0,087 mmol), 41,05 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,247 mmol), 20,16 mg de **15** (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrites dans WO 2002081480, et dont le contenu est incorporé ici par référence) (0,134 mmol), et 2 mL de THF. L'agitation est maintenue 4 j. à TA. 20 mL d'AcOEt sont ajoutés au milieu
 20 réactionnel qui est ensuite lavé avec successivement 20 mL d'une solution de NaOH (0,1 N), 20 mL d'eau et 20 mL d'une solution saturée de NaCl. Comme du produit s'est visiblement solubilisé dans la phase aqueuse, ce dernier est extrait par 2 fois avec un mélange de 50 mL de CH_2Cl_2 et 5 mL de MeOH. Les 3 phases organiques sont regroupées, séchées, filtrées puis évaporées à

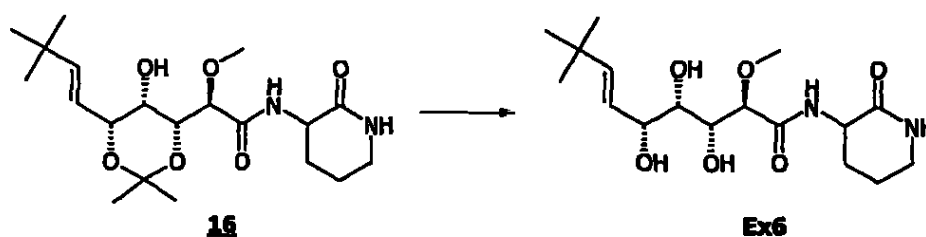
sec. Le produit brut est purifié par CCP avec un mélange CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7. 28,49 mg de produit **16** sont recueillis (Rdt = 83 %).

CCM (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,28

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,11 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 5,67 (m, 1H); 5,48 (dd, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,02 (d, 1H); 3,80 (d, 1H); 3,50 (s, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,47 (s, 6H); 1,02 (s, 9H)

LCMS (ES+, 30 V) : t_R = 2,92 mn | m/z = 797⁺ (2M+H⁺); 399⁺ (M+H⁺); 341⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 841 (2MH+HCOOH); 443(MH+HCOOH)

- 10 b) Etape 2: Préparation du N-(2-Oxo-pipéridin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex6)



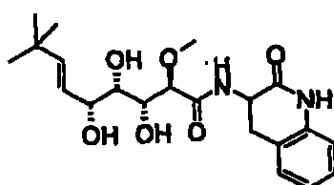
- 15 Un mélange de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF et 0,4 mL d'eau à 0°C est introduit dans un ballon de 30 mL contenant 26,29 mg de **16** (0,066 mmol) et refroidi lui aussi à 0°C. Le ballon est alors placé sous agitation à 0°C et sous atmosphère d'argon pendant 40 mn. Les solvants sont ensuite évaporés sous vide à 0°C, puis le produit est lyophilisé dans 10 mL d'eau pure. 24,56 mg de produit Ex6 sont recueillis (Rdt = 96 %).

CCM (AcOEt 80 / EtOH 15 / H₂O 5) : R_f = 0,22

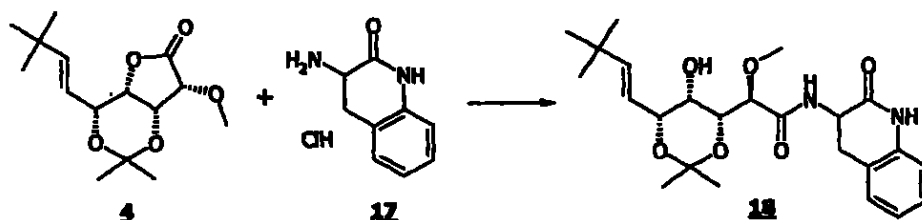
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,44 (d, 1H); 6,12 (m, 1H); 5,84 (d, 1H, J = 16 Hz); 5,43 (dd, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,25 (dd, 1H); 3,88 (dd, 1H); 3,82 (d, 1H); 3,65 (dd, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,38 (m, 2H); 2,48 (m, 1H); 1,95 (m, 2H); 1,70 (m, 1H); 1,03 (s, 9H)

- 25 LCMS (ES+/, 30 V) : t_R = 2,22 mn | m/z = 717⁺ (2M+H⁺); 359⁺ (M+H⁺); 341⁺ (M+H⁺H₂O); 323⁺ (M+H⁺2H₂O); 305⁺ (M+H⁺3H₂O); 761 (2MH+HCOOH); 403 (MH+HCOOH).

Exemple 7: N-(2-Oxo-1,2,3,4-tétrahydro-quinolin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



a) Etape 1 : préparation du (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-méthoxy-N-(2-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-quinolin-3-yl)-acétamide (**18**)

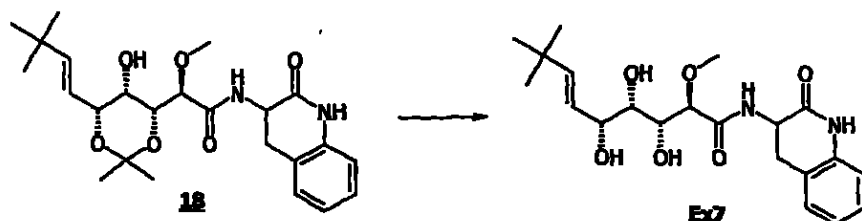


Dans un ballon de 5 mL sous agitation sont introduits successivement 43,88 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,264 mmol), 25,00 mg de **4** (0,088 mmol), 26,22 mg de **17** (0,132 mmol) (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrits dans J. Med. Chem 1986, 29(12) 2427-32, et dont le contenu est incorporé ici par référence) et 2 mL de THF. L'agitation est maintenue 6 j. à TA. 0,4 mL de DMF sont ajoutés puis l'agitation est maintenue 5 j. à 40°C. 20 mL d'AcOEt sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite lavé avec 10 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. Le produit brut est purifié par CCP avec un mélange CH₂Cl₂ 95 / MeOH 5. 36,60 mg de produit **18** sont recueillis (Rdt = 93 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,19 à 6,79 (4H); 5,77 (d, 1H); 5,54 (m, 1H); 4,66 (m, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,11 (t, 1H); 3,94 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,48 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 1,05 (s, 9H)

LCMS (ES⁺, 30 V) : t_R = 3,63 mn | m/z = 893⁺ (2M+H⁺); 447⁺ (M+H⁺); 389⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 937 (2MH+HCOOH); 491 (MH+HCOOH).

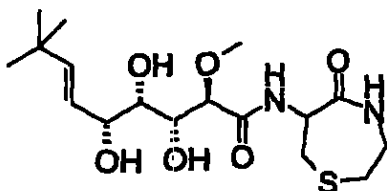
b) Etape 2 : Préparation du N-(2-Oxo-1,2,3,4-tétrahydro-quinolin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex7)



Dans un ballon muni d'une agitation magnétique, on introduit successivement
 5 0,714mL de THF, 35,7mg (80μmol) du produit **18**, puis 0,357mL de HCl (1N).
 Après 2h, le milieu réactionnel est refroidi (bain de glace/eau), neutralisé avec
 0,260mL de NaOH (2N), saturé en NaCl, puis est extrait avec AcOEt. La
 phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, puis concentrée sous
 pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur 2
 10 plaques de silice préparative (20x20 cm, e = 0.5mm, Merck), éluant :
 CH₂Cl₂/MeOH (90/10). 16 mg (49%) de produit Ex7 sont recueillis.

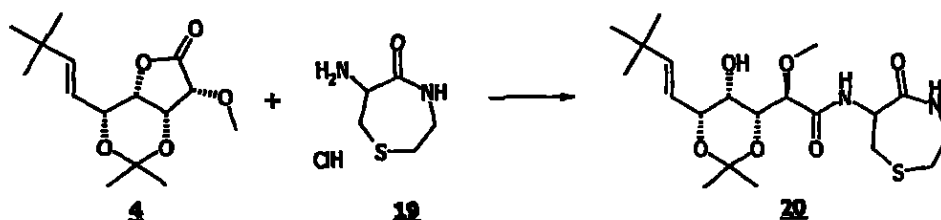
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) , mélange d'isomères 60%-40%, δ (ppm) = 1.02 et
 1,04 (2s, 9H) ; de 2,88 à 3,60 (m, 7H) ; 3,68 (m, 1H) ; de 3,81 à 3,93 (m, 2H) ;
 de 4,11 à 4,41 (m, 2H) ; 4,67 (m, 1H) ; 5,43 (m, 1H) ; 5,84 (m, 1H) ; 6,83 (m,
 15 1H) ; 7,04 (m, 1H) ; de 7,15 à 7,25 (m, 2H) ; 7,75 (m large, 1H) ; de 7,98 à
 8,29 (m ;large, 1H).

Exemple8: N-(5-Oxo-perhydro-1,4-thiazépin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



20 a) Etape 1: Préparation du (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-méthoxy-N-(5-oxo-perhydro-1,4-thiazépin-6-yl)-acétamide (**20**)

30



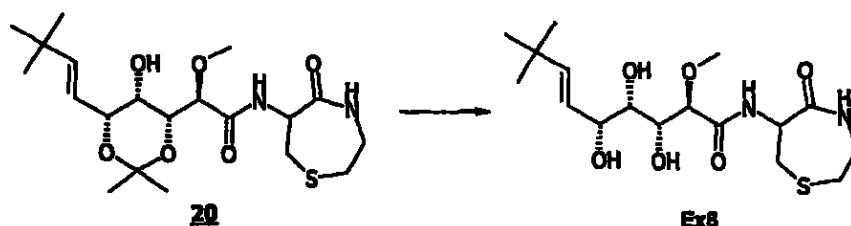
Dans un ballon de 20 mL sous agitation et sous atmosphère d'argon sont introduits successivement 25,39 mg de **4** (0,089 mmol), 44,36 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,267 mmol), 27,37 mg de **19** (qui peut être
 5 préparé selon les modes opératoires décrites dans WO 2000005246, et dont le contenu est incorporé ici par référence) (0,150 mmol), et 2 mL de THF. L'agitation est maintenue 3 j. à TA. 20 mL d'AcOEt sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite lavé avec successivement 20 mL d'une solution de NaOH (0,1 N), 20 mL d'eau et 20 mL d'une solution saturée de NaCl. La
 10 phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. Le produit brut est purifié par CCP avec un mélange CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7. 30,57 mg de produit **20** sont recueillis (Rdt = 80 %).

CCM (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,33

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,93 (d, 0,5H); 7,88 (d, 0,5H); 6,03 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 5,56 (m, 1H); 5,00 (m, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,10 (d, 1H); 3,94 (d, 1H); 3,71 (m, 2H); 3,57 (m, 1H); 3,53 (s, 3H); 2,80 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 1,49 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,04 (s, 9H)

LCMS (ES⁺/, 30 V) : t_R = 3,25 mn | m/z = 861⁺ (2M+H⁺); 431⁺ (M+H⁺); 373⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 475 (MH+HCOOH).

20 b) Etape 2: Préparation du N-(5-Oxo-perhydro-1,4-thiazépin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex8)



Un mélange de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF et 0,4 mL d'eau à 0°C est introduit dans un ballon de 30 mL contenant 26,70 mg de **20** (0,062 mmol) et

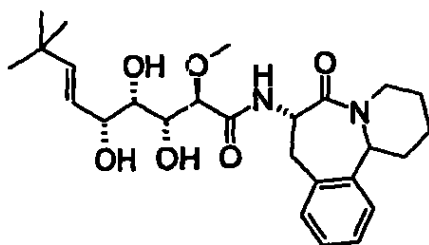
refroidi lui aussi à 0°C. Le ballon est alors placé sous agitation à 0°C et sous atmosphère d'argon pendant 40 mn. Les solvants sont ensuite évaporés sous vide à 0°C, puis le produit est lyophilisé dans 10 mL d'eau pure. 25,75 mg de produit **Ex8** sont recueillis (Rdt = 94 %).

5 CCM (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : Rf = 0,23

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8,12 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 5,43 (dd, 1H); 4,96 (m, 1H); 4,22 (t, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 3,74 (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 2,77 (m, 2H); 1,02 (s, 9H)

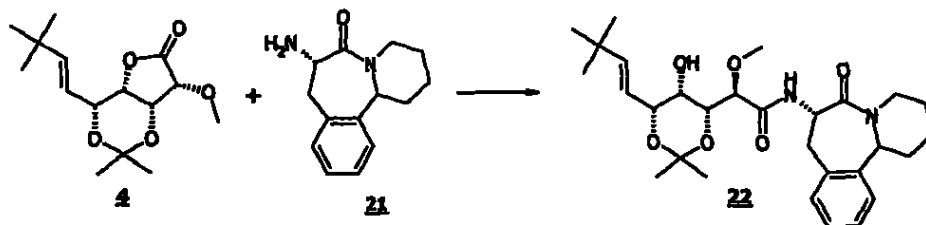
10 LCMS (ES+, 30 V) : t_R = 2,56 mn | m/z = 1171⁺ (3M+H⁺); 781⁺ (2M+H⁺); 391⁺ (M+H⁺); 373⁺ (M+H⁺H₂O); 355⁺ (M+H⁺2H₂O); 337⁺ (M+H⁺3H₂O); 1215 (3MH+HCOOH); 825 (2MH+HCOOH); 435 (MH+HCOOH).

Exemple9: N-((7S,12bR)-6-Oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-pyrido[2,1-a][2]benzazépin-7-yl)-(E)-2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



15

a) Etape 1: Préparation du (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-méthoxy-N-((7S,12bR)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-pyrido[2,1-a][2]benzazépin-7-yl)-acétamide (**22**)



20 Dans un ballon de 30 mL sous agitation et sous atmosphère inerte (par exemple argon, azote, ou tout autre gaz rare acceptable) sont introduits successivement 28,15 mg de **4** (0,099 mmol), 28,24 mg de **21** (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrites dans WO 9404531, et dont le contenu est incorporé ici par référence) (0,123 mmol), 18,44 mg de 2-

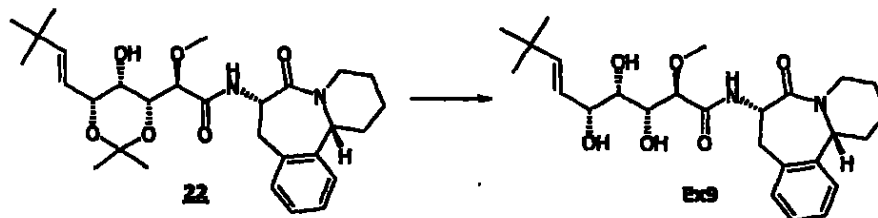
éthylhexanoate de sodium (0,111 mmol), et 2 mL de THF. L'agitation est maintenue 3 j. à TA. 11,86 mg de **21** (0,051 mmol) et 9,80 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,059 mmol) sont alors introduits dans le milieu réactionnel. Le lendemain, 20 mL d'AcOEt sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite lavé avec successivement 20 mL d'une solution de NaOH (0,1 N), 20 mL d'eau et 20 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. Le produit brut est purifié par CCP avec un mélange AcOEt 70 / Heptane 30. 43,53 mg de produit **22** sont recueillis (Rdt = 85 %).

10 CCM (CH₂Cl₂ 95 / MeOH 5) : R_f = 0,32

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,60 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,11 (dt, 2H); 6,98 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 5,55 (dt, 1H); 5,45 (dd, 1H); 5,25 (t, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,86 (d, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,44 (s, 3H); 2,60 à 1,53 (m, 8H); 1,44 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 0,96 (s, 9H)

15 LCMS (ES+, 50 V) : t_R = 4,16 mn | m/z = 1051⁺ (2M+Na⁺); 1029⁺ (2M+H⁺); 515⁺ (M+H⁺); 457⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 1073 (2MH+HCOOH); 559 (MH+HCOOH)

b) Etape 2: Préparation du N-((7S,12bR)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-pyrido[2,1-a][2]benzazépin-7-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex9)

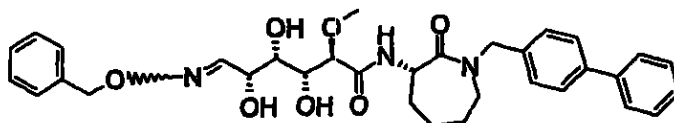


Un mélange de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF et 0,4 mL d'eau à 0°C est introduit dans un ballon de 30 mL contenant 40,46 mg de **22** (0,079 mmol) et refroidi lui aussi à 0°C. Le ballon est alors placé sous agitation à 0°C et sous atmosphère d'argon pendant 1 h. Le milieu réactionnel est filtré sur millipore, les solvants sont ensuite évaporés sous vide à 0°C, puis le produit est lyophilisé dans 10 mL d'eau pure et 0,5 mL de MeOH. 33,69 mg de produit Exemple9 sont recueillis (Rdt = 90 %).

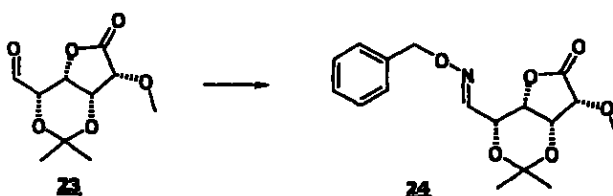
CCM (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,22

LCMS (ES+, 30 V) : t_R = 3,61 mn | m/z = 949⁺ (2M+H⁺); 475⁺ (M+H⁺); 457⁺ (M+H⁺H₂O); 993 (2MH+HCOOH); 519 (MH+HCOOH).

Exemple 10: N-[(S)-1-(biphényl-4-ylmethyl)-2-oxo-perhydro-azépin-3-yl]-(2R,3R,4S,5S)-6-benzyloxyimino-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-hexylamide



a) Etape 1: Préparation de la (4S,7R)-7-Méthoxy-2,2-diméthyl-6-oxo-tétrahydro-furo[3,2-d]-1,3-dioxan-4-carbaldéhyde O-benzyl-oxime(**24**)



- 10 Dans un ballon de 100 mL sous agitation et sous atmosphère inerte, on introduit successivement 110 mg de O-benzylhydroxylamine hydrochloride (0,689 mmol), 144,6 mg de **23** (0,628 mmol) (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrits dans J. Med. Chem, 2001, 44, 3692-3699, à partir du γ -lactone de l'acide α -glucoheptonique, et dont le contenu est incorporé ici par référence), 11,5 mL de CH₂Cl₂, 56,2 μ L de pyridine (0,689 mmol), et 6 gouttes d'eau. L'agitation est maintenue pendant 17 h à TA. La solution est diluée par l'ajout de 11,5 mL de CH₂Cl₂, lavée avec 23 mL d'une solution saturée de NaCl, séchée, filtrée puis évaporée à sec. 215 mg de produit brut jaune sont recueillis. Le produit brut est purifié par CCP avec un mélange
- 15 AcOEt 50 / Heptane 50 (R_f = 0,14 & 0,26). 64,7 mg d'un 1^{er} isomère **24**, qui se concrétise en solide jaune, sont recueillis (Rdt = 31 %). 67,8 mg du 2^{ème} isomère, qui reste sous forme d'huile, sont recueillis (Rdt = 32 %).

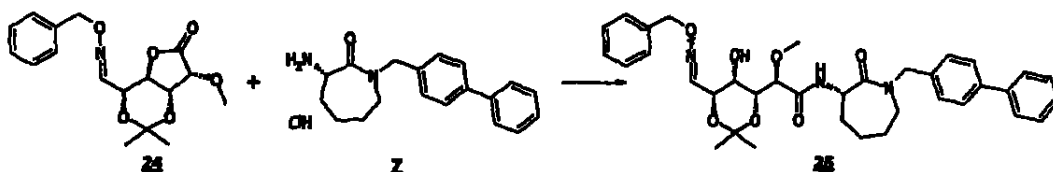
CCM (AcOEt 80 / EtOH 15 / H₂O 5) : R_f = 0,28

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

- isomère (E) : δ (ppm) = 7,56 (d, 1H, J = 7 Hz); 7,37 (m, 5H); 5,13 (s, 2H); 4,71 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,50 (s, 3H)

- isomère (Z) : δ (ppm) = 7,37 (m, 5H, Ph); 6,84 (d, 1H, J = 4 Hz, 6);
 5 5,22 (m, 1H, 5); 5,15 (s, 2H, OCH₂Ph); 4,75 (m, 1H, 3); 4,46 (m, 1H, 4); 4,10 (m, 1H, 2); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 1,57 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,55 (s, 3H, C(CH₃)₂)
 LCMS (ES+, 50 V) : t_R = 3,42 mn | m/z = 671⁺ (2M+H⁺); 336⁺ (M+H⁺); 278⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 91⁺ (Bn⁺); 715 (2MH+HCOOH); 380 (MH+HCOOH)

b) Etape 2: Préparation du (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-(Benzyloxyimino-méthyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl]-N-[(S)-1-(biphényl-4-ylméthyl)-2-oxo-perhydro-azépin-3-yl]-2-méthoxy-acétamide (**25**)



Dans un ballon de 10 mL sous agitation et sous atmosphère d'argon, sont introduits successivement 35,45 mg de **24** (0,086 mmol), 28,94 mg de **7**
 15 (0,119 mmol), 29,45 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,177 mmol), et 1 mL de THF. L'agitation est maintenue 20 h à TA. 10 mL d'AcOEt sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite lavé avec successivement 10 mL d'une solution de NaOH (0,1 N), 10 mL d'eau et 10 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. Le produit
 20 brut est purifié par CCP avec un mélange AcOEt 70 / Heptane 30. 52,1 mg de produit **25** sont recueillis (Rdt = 96 %).

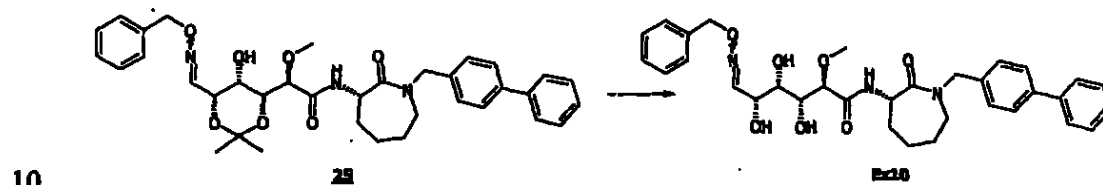
CCM (CH₂Cl₂ 97 / MeOH 3) : R_f = 0,12

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,86 (d, 0,33H, isomère (Z)); 7,81 (d, 0,67H, isomère (E)); 7,57 (d, 0,67H, isomère (E)); 6,79 (d, 0,33H, isomère (Z)); 5,13 (s, 2×0,33H, isomère (Z)); 5,10 (s, 2×0,67H, isomère (E)); 5,03 (m, 0,33, isomère (Z)); 4,81 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,47 (m, 0,67H, isomère (E)); 4,18 (m, 0,67H, isomère (E)); 4,16 (d, 0,33H, isomère (Z)); 4,04 (m, 0,33H, isomère (Z)); 3,87 (d, 0,33H, 2, isomère (Z)); 3,83 (d, 0,67H, 2,

isomère (E)); 3,74 (m, 0,67H, isomère (E)); 3,50 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,48 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,35 (m, 1H)

LCMS (ES+, 50 V) : t_R = 4,41 mn | m/z = 1281⁺ (2M+Na⁺); 1259⁺ (2M+H⁺);
 5 630⁺ (M+H⁺); 572⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO])

c) Etape 3 : Préparation du N-[(S)-1-(biphényl-4-ylméthyl)-2-oxo-perhydro-azépin-3-yl]-(2R,3R,4S,5R)-6-(benzyloxylimino-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-hexylamide (Ex10)

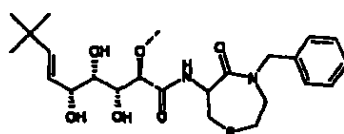


Un mélange de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF et 0,4 mL d'eau à 0°C est introduit dans un ballon de 20 mL contenant 49,27 mg de **25** (0,078 mmol) et refroidi lui aussi à 0°C. Le ballon est alors laissé sous agitation et sous atmosphère d'argon à 0°C pendant 3 h, puis le bain de glace est retiré. Au
 15 bout de 2 h, les solvants sont évaporés sous pression réduite à 0°C, puis le produit est lyophilisé dans 10 mL d'eau pure et 2 gouttes de MeOH. Le produit est purifié par CCP avec un mélange CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7. (R_f = 0,30). 15,19 mg de produit Ex10 sont recueillis (Rdt = 31 %).

CCM (CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7) : R_f = 0,30

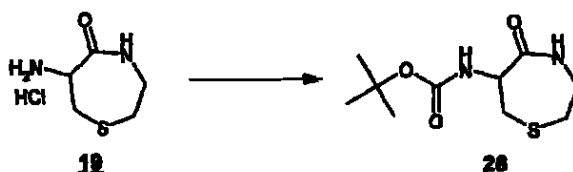
20 LCMS (ES+/-, 30 V) : t_R = 4,14 mn | m/z = 1179⁺ (2M+H⁺); 590⁺ (M+H⁺); 1223 (2MH+HCOOH); 634 (MH+HCOOH).

Exemple11: N-(4-benzyl-5-oxo-perhydro-1,4-thiazépin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



25 a) Etape 1: Préparation de (5-Oxo-perhydro-1,4-thiazépin-6-yl)-carbamate de tert-butyle (**26**)

36



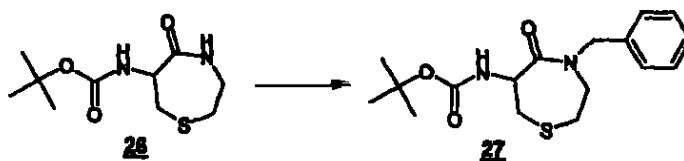
On place dans un tricol de 100mL sous agitation, avec réfrigérant et sous atmosphère d'argon, 1,5 g de 19 (8,21 mmol) dans 20 mL de chloroforme. On injecte, en une seule fois, 2,54 mL de triéthylamine (18,07 mmol) et on place le tout dans un bain de glace. On injecte ensuite au goutte à goutte 1,79 g de di-tert-butyl-dicarbonate (8,21 mmol) dans 25 mL de chloroforme en prenant soin de maintenir la température inférieure à 5°C. On maintient l'agitation pendant 2h30 puis on ajoute 45 mL de CH₂Cl₂ et on lave trois fois avec 50 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 40mL de CH₂Cl₂ puis les phases organiques sont regroupées, séchées au sulfate de magnésium, filtrées et amenées à sec. On récupère 1,814 g de solide blanc 26 (Rdt = 64%).

CCM (AcOEt80/Cyclohexane20) : R_f = 0,33

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8,03 (m, 1H) ; 6,54 (d, 1H) ; 4,48 (m, 1H) ; 3,48 (m, 2H) ; 2,6 (m, 4H) ; 1,37 (s, 9H).

LCMS (ES+/-, 30 V) : m/z = 493⁺ (2M+H) ; 247⁺ (M+H) ; 146⁺ (M+H-tBuOCO) ; 245⁻ (M-H).

b) Etape 2: Préparation de (4-Benzyl-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-carbamate de tert-butyle (27)



Dans un ballon de 50 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, on place 448 mg de 26 (1,82 mmol), 67,2 mg d'iodure de tétrabutylammonium (182 μmol), 216 μL de bromure de benzyle (1,82 mmol) et 112 mg d'hydroxyde de potassium (2 mmol) dans 18 mL de THF. La suspension blanche, obtenue, est maintenue sous agitation pendant 4 jours à TA. On ajoute 20 mL d'AcOEt

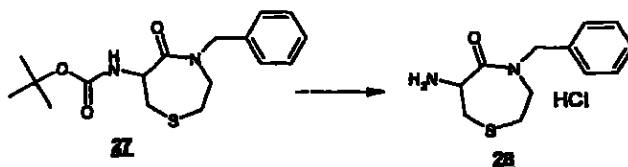
au milieu réactionnel puis on lave la phase organique avec 3 fois 20 mL d'eau. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée. On récupère 663mg de produit brut qui est chromatographié sur silice avec un mélange Héptane₈₀/AcOEt₂₀. On récupère alors 417mg de produit **27** (Rdt = 68%).

5 CCM (Heptane₈₀/AcOEt₂₀) : R_f = 0,25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 7,3 (m, 5H) ; 6,78 (d, 1H) ; 4,77 (m, 1H) ; 4,74 & 4,38 (dd, 2H) ; 3,8 & 3,6 (m, 2H) ; 2,6 (m, 4H,) ; 1,39 (s, 9H).

LCMS (ES+/-, 30 V) : m/z = 673⁺ (2M+H) ; 337⁺ (M+H) ; 236⁺ (M+H-tBuOCO) ; 246⁺ (M+H-Bn) ; 335⁻ (M-H).

10 c) Etape 3: Préparation de chlorhydrate de 6-Amino-4-benzyl-perhydro-1,4-thiazepin-5-one (**28**)



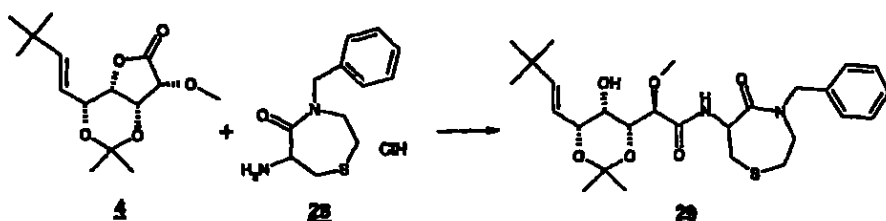
15 On reprend 405 mg de **28** (1,22 mmol) dans 1 mL d'AcOEt et on ajoute 28 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le Dioxanne (4M). On agite toute une nuit à TA sous argon. On évapore ensuite les solvants et on sèche sous vide. On obtient 327mg d'amine **28** sous forme de chlorhydrate, qui est utilisée directement dans l'étape suivante.

20 LCMS (ES+/-, 30 V) : m/z = 473⁺ (2M+H) ; 237⁺ (M+H) ; 146⁺ (M+H-Bn) ; 235⁻ (M-H).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8,38 (s large, 1H,) ; 7,32 (m, 5H) ; 4,83 & 4,36 (dd, 2H) ; 4,72 (m, 1H) ; 3,85 & 3,7 (m, 2H) ; 2,9-2,5 (m, 4H).

25 d) Etape 4: Préparation de (R)-N-(4-Benzyl-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimethyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-methoxy-acetamide (**29**)

38



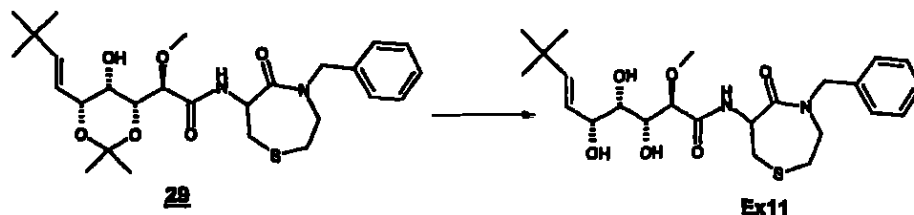
On introduit successivement dans un ballon de 50 mL sous agitation et sous atmosphère d'argon, 116 mg de **4** (407 μ mol), 140 mg de **28** (513 μ mol), 169 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,02 mmol), et 10 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 4 jours. On ajoute 40 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 40 mL d'une solution de soude à 0,1M, puis 40 mL d'eau et 40 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 340 mg d'une gomme jaunâtre qui est chromatographiée sur silice (éluant : CH_2Cl_2 97/MeOH 3). On recueille 184 mg de produit **29** (Rdt = 87%).

CCM (CH_2Cl_2 97/MeOH 3) : R_f = 0,34

LCMS (ES $\pm$ 50 V) : m/z = 1043 $^+$ (2M+H) ; 522 $^+$ (M+H) ; 464 $^+$ (M+H-CO(CH $_3$) $_2$) ; 1087 (2M-H+HCOOH) ; 566 $^-$ (M-H+HCOOH) ; 520 $^-$ (M-H).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 8,05 (dd, 1H) ; 7,35 (m, 5H) ; 5,69 (d, 1H) ; 5,45 (dd, 1H) ; 5,05 (m, 1H) ; 4,75 & 4,4 (dd, 2H) ; 4,53 (d, 1H) ; 4,29 (m, 1H) ; 4,0-3,6 (m, 4H) ; 3,28 (m, 4H) ; 2,6 (m, 4H) ; 1,3 (d, 6H) ; 1,0 (s, 9H).

e) Etape 5: Préparation de N-(4-benzyl-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex11)



On mélange 340 mg de **29** (653 μ mol) dans 3,8 mL de THF et 6,8 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 4 heures à TA. Puis, la solution est ensuite refroidie à 5°C et neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 2N. On ajoute 2,5 g de NaCl. Le mélange est ramené à

température ambiante. On ajoute 5 mL d'AcOEt. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et filtrée puis amenée à sec. On recueille 228mg de produit brut, qui est ensuite chromatographié sur silice avec un gradient d'élution de CH₂Cl₂ pur à CH₂Cl₂90/MeOH10. On obtient

5 153mg de produit Ex11 (Rdt = 49%).

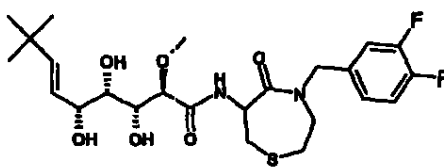
CCM (CH₂Cl₂90/MeOH10) : Rf = 0,44

LCMS (ES+/-, 50 V) : m/z = 969⁺ (2M+H) ; 482⁺ (M+H) ; 464⁺ (M+H-H₂O) ; 446⁺ (M+H-2H₂O) ; 428⁺ (M+H-3H₂O) ; 1007⁻ (2M-H+HCOOH) ; 526⁻ (M-H+HCOOH) ; 480⁻ (M-H).

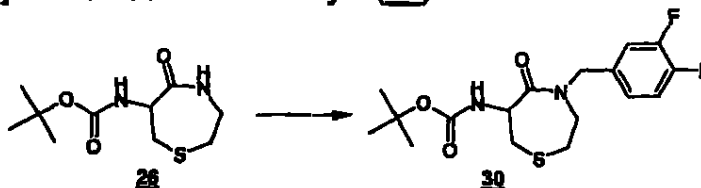
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ(ppm) = 8,05 (dd, 1H) ; 7,3 (m, 5H) ; 5,65 (d, 1H) ; 5,35 (dd, 1H) ; 5,02 (m, 1H) ; 4,75 & 4,40 (dd, 2H) ; 4,58 (m, 2H) ; 4,3 (m, 1H) ; 4,02 & 3,74 (dd, 2H) ; 3,98 (m, 1H) ; 3,83 (m, 1H) ; 3,6 (m, 1H) ; 3,35 (m, 1H) ; 3,25 (s, 3H) ; 2,8-2,4 (m, 4H) ; 0,97 (s, 9H).

Exemple12: N-(4-(3,4-difluoro-benzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-

15 (E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-èneamide



a) Etape 1: Préparation de [4-(3,4-Difluoro-benzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl]-carbamate de tert-butyle (**30**)



20

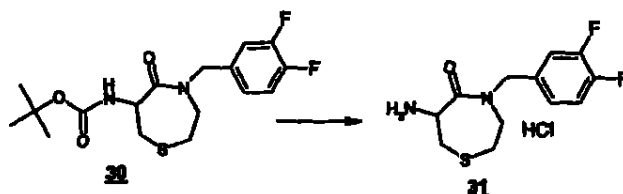
Dans un ballon de 50 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 20 mL de THF et 500 mg de **26** (2,03 mmol), on introduit à TA 81 mg d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (2,03 mmol). On agite le milieu pendant 1h, et puis ajoute 420 mg (2,03 mmol) de bromure de 3,4-difluorobenzyl. On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit, on ajoute 20 mL d'AcOEt et 20 mL d'eau au milieu réactionnel, après décantation, on

25

lave la phase organique avec 1 fois avec 20 mL d'eau. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. On récupère 1,5 g de produit brut qui est chromatographié sur silice (éluant : Héptane80/AcOEt20). On récupère 460 mg de produit **30** (Rdt = 61%).

- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,46 (s, 9H) ; de 2,42 à 2,58 (m, 2H) ; 2,72 (dd, $J = 9,5$ et $14,5$ Hz, 1H) ; 2,85 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H) ; 3,61 (d large, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 3,87 (dd large, $J = 8,5$ et $16,0$ Hz, 1H) ; 4,31 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H) ; 4,83 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H) ; 4,86 (m partiellement masqué, 1H) ; 6,10 (d large, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 6,98 (m large, 1H) ; de 7,05 à 7,17 (m, 2H).

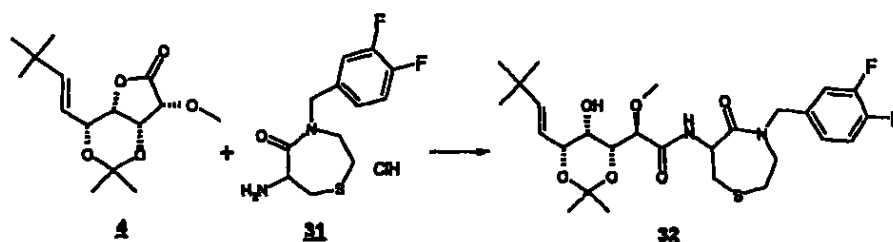
- 10 b) Etape 2: Préparation de chlorhydrate de 6-Amino-4-(3,4-difluorobenzyl)-perhydro-1,4-thiazepin-5-one (**31**)



- 15 On reprend 460 mg de **30** (1,235 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 9,3 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le Dioxanne (4M). On agite le milieu pendant 4h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient 460 mg d'amine **31** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement dans étape suivante.

- 20 RMN ^1H (300 MHz DMSO- d_6), δ (ppm): de 2,53 à 2,73 (m, 2H) ; 2,75 (dd, $J = 9,0$ et $14,5$ Hz, 1H) ; 2,93 (dd, $J = 4,0$ et $14,5$ Hz, 1H) ; de 3,62 à 3,75 (m masqué, 1H) ; de 3,80 à 3,95 (m, 1H) ; 4,30 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H) ; 4,75 (dd, $J = 4,0$ et $9,0$ Hz, 1H) ; 4,82 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H) ; 7,17 (m, 1H) ; de 7,32 à 7,47 (m, 2H) ; 8,49 (m étalé, 3H).

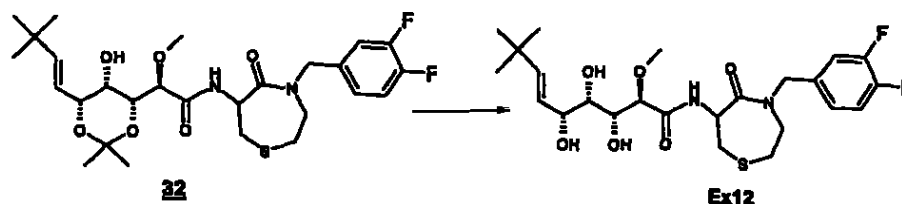
- 25 c) Etape 3: Préparation de (R)-N-(4-(3,4-Difluorobenzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-acétamide (**32**)



On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **4** (176 μmol), 109 mg de **31** (352 μmol), 73 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (440 μmol), et 1 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 3 jours. On ajoute 3 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 3 mL d'une solution d'HCl (1N), puis 3 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 et 3 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 100 mg d'une huile jaune qui est chromatographiée sur une cartouche de silice greffée NH_2 (3g, éluant, Heptane 75/ AcOEt 25). On recueille 54 mg de produit attendu **32** (Rdt = 50%).

RMN ^1H (400 MHz DMSO- d_6), un mélange 50 % - 50 % d'isomères avec δ (ppm) : 0,99 (s, 9H) ; 1,27 (s, 3H) ; 1,32 (s, 1,5H) ; 1,33 (s, 1,5H) ; de 2,51 à 2,75 (m, 4H) ; de 3,24 à 3,31 (m partiellement masqué, 1H) ; 3,29 (s, 3H) ; 3,66 (m, 1H) ; 3,79 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H) ; 3,84 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H) ; 3,88 (m, 1H) ; 3,95 (m, 1H) ; 4,28 (m, 1H) ; 4,34 (m, 1H) ; 4,45 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H) ; 4,57 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H) ; 4,76 (m, 1H) ; 5,06 (m, 1H) ; 5,47 (dd, J = 7,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,69 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,14 (m, 1H) ; de 7,31 à 7,43 (m, 2H) ; 8,03 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H) ; 8,07 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H).

e) Etape 4: Préparation de N-(4-(3,4-difluoro-benzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex12)

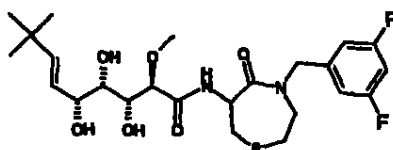


On mélange 54 mg de **32** (97 μ mol) dans 0.5 mL de THF et 0,97 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 5 heures à TA. Puis, la solution est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, sèches sur sulfate de magnésium et filtrées puis amenées à sec. On obtient

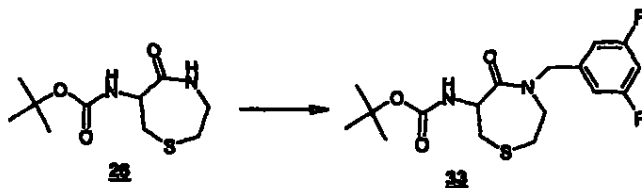
ES : 517(+)= $(M+H)^{+}$; 499(+)= $(M+H)^{+} - H_2O$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), un mélange de 2 isomères 50/50, avec δ (ppm): 0,97 (s, 9H) ; de 2,52 à 2,77 (m partiellement masqué, 4H) ; de 3,23 à 3,38 (m partiellement masqué, 1H) ; 3,26 (s, 1,5H) ; 3,28 (s, 1,5H) ; de 3,54 à 3,72 (m, 2H) ; 3,73 (d, J = 7,0 Hz, 0,5 H) ; 3,74 (d, J = 7,0 Hz, 0,5 H) ; 3,88 (m, 1H) ; 3,98 (m, 1H) ; de 4,32 à 4,39 (m, 2H) ; 4,50 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H) ; 4,58 (m, 1,5 H) ; 4,74 (d, J = 15,0 Hz, 1H) ; 5,04 (m, 1H) ; 5,34 (m, 1H) ; 5,63 (d large, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,14 (m, 1H) ; de 7,29 à 7,44 (m, 2H) ; 8,03 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H) ; 8,07 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H).

Exemple 13: N-(4-(3,5-difluoro-benzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



a) Etape 1: Préparation de [4-(3,5-Difluoro-benzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl]-carbamate de tert-butyle (**33**)



Dans un ballon de 50 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 20 mL de DMF et 500 mg de **26** (2,03 mmol), on introduit à TA 121 mg d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (3,05 mmol). On agite le milieu pendant 1h, et puis ajoute 454 mg (2,03 mmol) de bromure de 3,5-

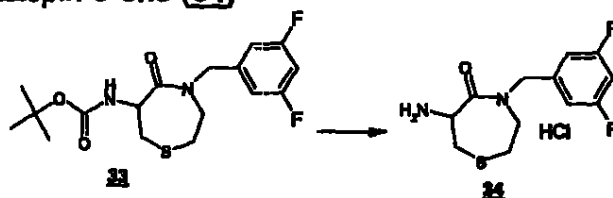
difluorobenzyle. On laisse le milieu sous agitation pendant 3h, on ajoute 50 mL d'AcOEt et 50 mL d'eau au milieu réactionnel, après décantation, on lave la phase organique avec 50 mL d'eau. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. On récupère 1,5 g de produit brut qui est

 5 chromatographié sur une cartouche de silice (20 g, éluant : Héptane80/AcOEt20). On récupère 600 mg de produit **33** (Rdt = 79%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 1,39 (s, 9H) ; de 2,54 à 2,77 (m, 4H) ; 3,64 (m, 1H) ; 3,86 (m, 1H) ; 4,32 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 4,77 (m masqué, 1H) ; 4,80 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 6,76 (d, J = 6,5 Hz, 1H) ; 7,00 (m, 2H) ; 7,11

 10 (tt, J = 2,5 et 9,5 Hz, 1H).

b) Etape 2: Préparation de chlorhydrate de 6-Amino-4-(3,5-difluorobenzyl)-perhydro-1,4-thiazepin-5-one (**34**)



On reprend 230 mg de **33** (1.235 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute

 15 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le Dioxanne (4M). On agite le milieu pendant 2h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient 230 mg d'amine **34** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement dans étape suivante.

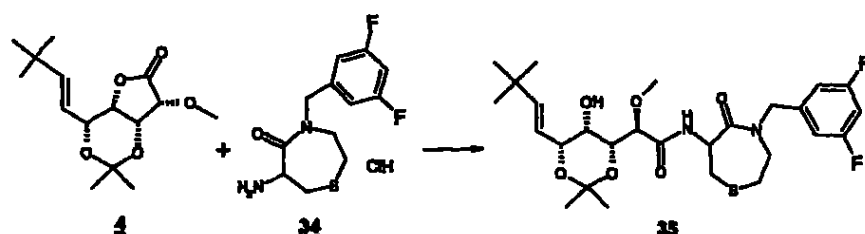
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : De 2,62 à 2,72 (m, 2H) ; 2,77 (dd, J = 8,5 et 14,5 Hz, 1H) ; 2,90 (dd, J = 4,0 et 14,5 Hz, 1H) ; 3,74 (m, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; 4,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 4,79 (m, 1H) ; 4,91 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 7,03 (m, 2H) ; 7,15 (tt, J = 2,5 et 9,5 Hz, 1H) ; 8,44 (m large, 3H).

 20

c) Etape 3: Préparation de (R)-N-(4-(3,5-Difluorobenzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-acétamide (**35**)

 25

44

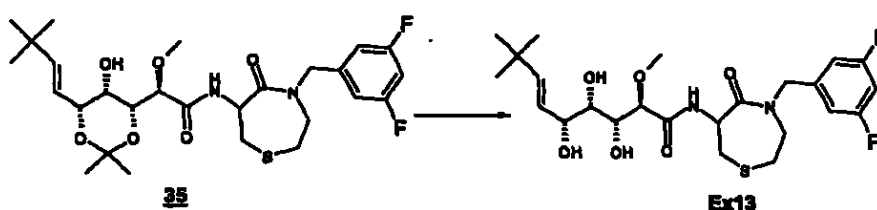


On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **4** (176 μmol), 217 mg de **34** (352 μmol), 132 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (754 μmol), et 2,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 3 jours. On ajoute 10 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 10 mL d'une solution d'HCl (1N), puis 10 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 et 10 mL d'eau saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 120 mg d'une huile jaune qui est chromatographiée sur une cartouche de silice greffée NH_2 (3g, éluant, CH_2Cl_2). On recueille 48 mg de produit attendu **35** (Rdt = 49%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), un mélange de 2 isomères 50/50, avec δ (ppm) : 1,03 (s, 4,5H) ; 1,04 (s, 4,5H) ; 1,45 (s, 1,5H) ; 1,46 (s, 1,5H) ; 1,49 (s, 3H) ; de 2,49 à 2,62 (m, 2H) ; 2,68 (dd, $J = 9,5$ et $14,5$ Hz, 0,5H) ; 2,73 (dd, $J = 9,5$ et $14,5$ Hz, $J = 0,5\text{H}$) ; 2,78 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 2,84 (dd, $J = 3,0$ et $14,5$ Hz, 0,5H) ; 2,90 (dd, $J = 3,0$ et $14,5$ Hz, 0,5H) ; 3,44 (d, $J = 3,5$ Hz, 0,5H) ; de 3,50 à 3,58 (m partiellement masqué, 0,5H) ; 3,51 (s, 1,5H) ; 3,55 (s, 1,5H) ; de 3,60 à 3,68 (m, 1H) ; de 3,87 à 3,98 (m, 2H) ; de 4,08 à 4,11 (m, 1H) ; 4,29 (m, 1H) ; 4,36 (d large, $J = 15,5$ Hz, 1H) ; 4,86 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H) ; 5,14 (m, 1H) ; 5,53 (dd, $J = 6,5$ et $16,0$ Hz, 0,5H) ; 5,57 (dd, $J = 6,5$ et $16,0$ Hz, 0,5H) ; 5,78 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; de 6,72 à 6,83 (m, 3H) ; 7,77 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H) ; 8,00 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H) .

e) Etape 4: Préparation de N-(4-(3,5-difluoro-benzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-èneamide (Ex13)

45



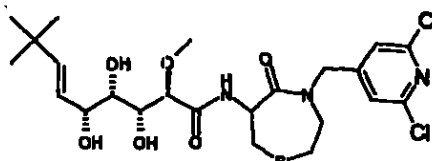
On mélange 48 mg de **35** (97 μ mol) dans 0.42 mL de THF et 0.92 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 4 heures à TA. Puis, la solution est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N.

- 5 On extrait 2 fois avec 2 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées puis amenées à sec. On obtient 33,5 mg de produit **Ex13** (Rdt = 55%).

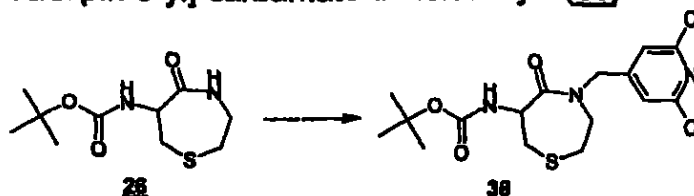
ES : 517(+)= $(M+H)^{+}$; 499(+)= $(M+H)^{+} - H_2O$

- RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$), un dédoublement 60 % - 40 % d'isomères avec δ
 10 (ppm): 1,04 (s, 9H) ; de 2,48 à 3,04 (m, 4H) ; 3,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,4H) ; 3,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,6H) ; 3,59 (s, 3H) ; de 3,60 à 3,70 (m, 2H) ; de 3,77 à 3,87 (m, 2H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,08 (s large, 0,6H) ; 4,19 (s large, 0,4H) ; 4,25 (m, 1H) ; 4,41 (m, 1H) ; 4,83 (m, 1H) ; 5,11 (m, 1H) ; 5,44 (dd, $J = 8,0$ et 16,5 Hz, 1H) ; 5,85 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H) ; de 6,76 à 6,84 (m, 3H) ; 8,24 (d, $J = 6,5$ Hz,
 15 0,6H) ; 8,29 (d, $J = 6,5$ Hz, 0,4H) .

Exemple14: N-(4-(2,6-Dichloro-pyridin-4-ylmethyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide

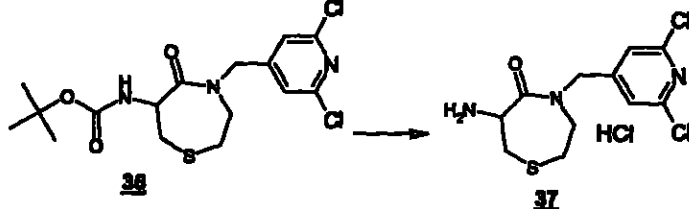


- 20 a) Etape 1: Préparation de [4-(2,6-Dichloro-pyridin-4-ylmethyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl]-carbamate de tert-butyle (**36**)



Dans un ballon de 50 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 20 mL de DMF et 500 mg de **26** (2,03 mmol), on introduit à TA 121 mg d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (3,05 mmol). On agite le milieu pendant 1h, et puis ajoute 489 mg (2,03 mmol) de 4-bromométhyl-
5 2,6-dichloropyridine. On laisse le milieu sous agitation pendant 3h, on ajoute 50 mL d'AcOEt et 50 mL d'eau au milieu réactionnel, après décantation, on lave la phase organique avec 1 fois avec 50 mL d'eau. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. On récupère 1,5 g de produit brut qui est chromatographié sur une cartouche de silice (20 g) avec un mélange
10 Héptane80/AcOEt20. On récupère 190 mg de produit **36** (Rdt = 23%).
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 1,39 (s, 9H) ; de 2,59 à 2,79 (m, 4H) ; 3,67 (m, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,32 (d, J = 16,5 Hz, 1H) ; 4,81 (m partiellement masqué, 1H) ; 4,87 (d, J = 16,5 Hz, 1H) ; 6,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H) ; 7,46 (s, 2H).

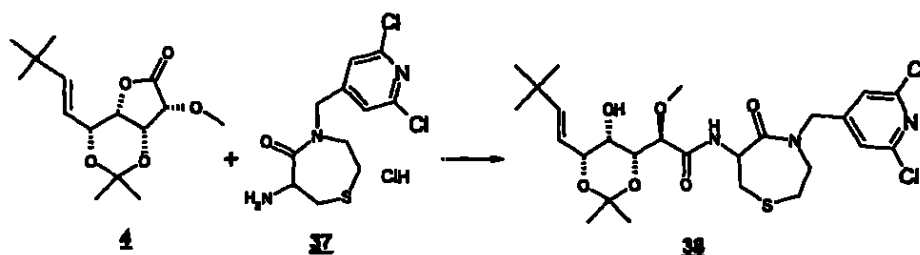
15 b) Etape 2: Préparation de chlorhydrate de 6-Amino-4-(2,6-Dichloro-pyridin-4-ylmethyl)-perhydro-1,4-thiazepin-5-one (**37**)



On reprend 230 mg de **36** (0,57 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute
20 3 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le Dioxanne (4M). On agite toute pendant 2h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient 290 mg d'amine **37** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement dans étape suivante.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): de 2,66 à 2,81 (m, 3H) ; 2,91 (dd, J =
25 4,5 et 15,0 Hz, 1H) ; de 3,63 à 3,76 (m masqué, 1H) ; 3,96 (m, 1H) ; 4,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H) ; 4,83 (m, 1H) ; 4,95 (d, J = 16,5 Hz, 1H) ; 7,48 (s, 2H) ; 8,44 (s large, 3H).

c) Etape 3: Préparation de (R)-N-(4-(2,6-Dichloro-pyridin-4-ylmethyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimethyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-methoxy-acetamide (**38**)

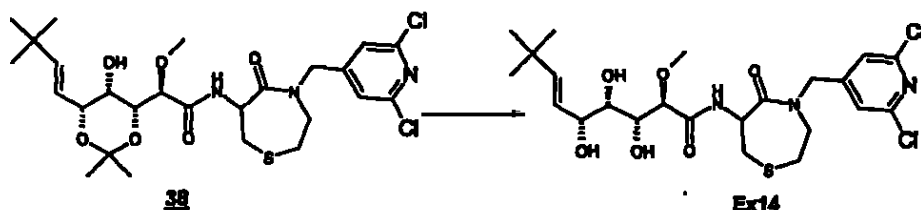


5 On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **4** (176 μ mol), 290 mg de **37** (339 μ mol), 99 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (595 μ mol), et 2,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 3 jours. On ajoute 10 mL d'acétate d'éthyle
10 au milieu réactionnel. On lave successivement avec 10 mL d'une solution d'HCl (1N), puis 10 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et 10 mL d'eau saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 120 mg d'une huile jaune qui est chromatographiée sur une cartouche de silice (7g, éluant, CH₂Cl₂ 90
15 /AcOEt 10). On recueille 78 mg de produit attendu **38** (Rdt = 75%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), un mélange de 2 isomères 50/50, avec δ (ppm): 0,99 (s, 9H); 1,25 (s, 1,5H); 1,26 (1,5H); 1,31 (s, 1,5H); 1,32 (1,5H); de 2,57 à 2,78 (m, 4H); de 3,21 à 3,33 (m partiellement masqué, 1H); 3,28 (s, 1,5H); 3,30 (s, 1,5H); de 3,64 à 3,73 (m, 1H); 3,79 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H); 3,84 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H); 3,94 (m, 1H); de 3,97 à 4,07 (m, 1H);
20 de 4,26 à 4,36 (m, 2H); 4,44 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H); 4,55 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H); 4,90 (m, 1H); 5,14 (m, 1H); 5,47 (m, 1H); 5,69 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 8,00 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H); 8,04 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H).

25 e) Etape 4: Préparation de N-(4-(2,6-Dichloro-pyridin-4-ylmethyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex14)

48

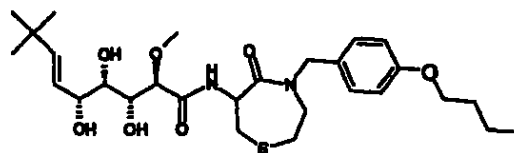


On mélange 57 mg de **38** (97 μ mol) dans 0.52 mL de THF et 1 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 4 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C, qui est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 2 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées puis amenées à sec. On obtient 46 mg de produit **Ex14** (Rdt = 85%).

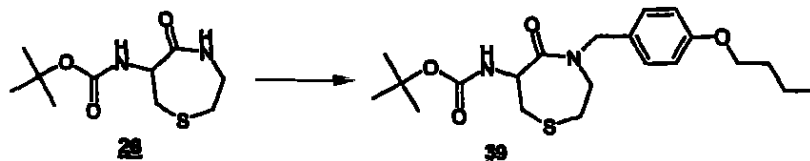
ES : 550(+)= $(M+H)^{+}$; 532(+)= $(M+H)^{+}$ -H₂O

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), un mélange de 2 isomères 60/40, avec
 10 δ (ppm): 1,03 (s, 5,4H) ; 1,04 (s, 3,6H) ; de 2,57 à 2,70 (m, 2H) ; 2,75 (m, 1H) ;
 2,86 (dd, J = 3,0 et 14,5 Hz, 0,6H) ; 2,93 ((dd, J = 3,0 et 14,5 Hz, 0,4H) ; 3,58
 (s, 3H) ; de 3,59 à 3,66 (m, 2H) ; 3,81 (m, 1H) ; 3,85 (m, 1H) ; 3,99 (m, 1H) ;
 de 4,21 à 4,29 (m, 2H) ; de 4,91 à 5,00 (m, 1H) ; 5,15 (m, 1H) ; 5,44 (m, 1H) ;
 5,83 (d, J = 15,5 Hz, 0,6 H) ; 5,84 (d, J = 15,5 Hz, 0,4 H) ; 7,14 (s, 1,2H) ;
 15 7,16 (s, 0,8H) ; 8,17 (d, J = 7,0 Hz, 0,6H) ; 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 0,4H).

Exemple15: N-(4-(4-butoxy-benzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-
 (2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



a) Etape 1: Préparation de [4-(4-Butoxy-benzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl]-carbamate de tert-butyle (**39**)
 20

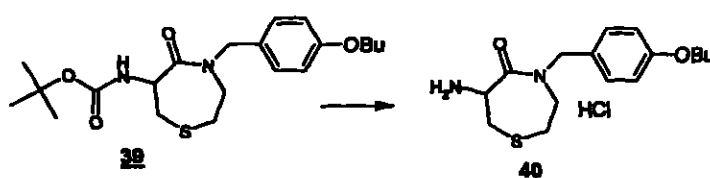


Dans un ballon de 25 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 20 mL de THF et 500 mg de **26** (2,03 mmol), on introduit à TA 81 mg

d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (2,03 mmol). On agite le milieu pendant 1h, et puis ajoute 1,1 g (2,34 mmol) de bromure de 4-butoxybenzyl. On laisse le milieu sous agitation pendant 16h, on ajoute 20 mL d'AcOEt et 20 mL d'eau au milieu réactionnel, après décantation, on
5 lave la phase organique avec 10 mL d'eau. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec pour donner 1,3 g de produit brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (25 g) avec un mélange Héptane90/AcOEt10. On récupère 420 mg de produit **39** (Rdt = 53%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,39 (s, 9H) ;
10 1,42 (m, 2H) ; 1,67 (m, 2H) ; 2,39 (m, 1H) ; de 2,51 à 2,71 (m, 3H) ; 3,60 (m, 1H) ; 3,74 (m, 1H) ; 3,94 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,33 (d, J = 14,5 Hz, 1H) ; 4,59 (d, J = 14,5 Hz, 1H) ; 4,72 (m large, 1H) ; 6,73 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

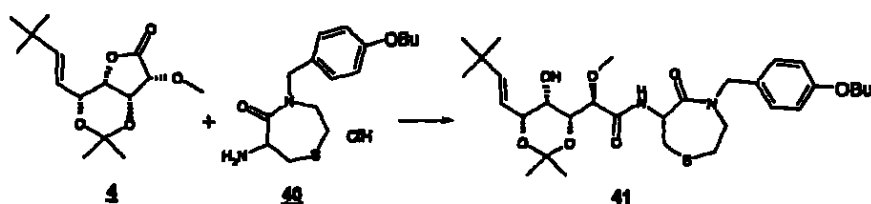
b) Etape 2: Préparation de chlorhydrate de 6-Amino-4-(4-butoxy-benzyl)-perhydro-1,4-thiazepin-5-one (**40**)
15



On reprend 260 mg de **39** (0,64 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 4 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le Dioxanne (4M). On agite
20 toute pendant 4h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient 280 mg d'amine **40** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement dans étape suivante.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,42 (m, 2H) ; 1,67 (m, 2H) ; de 2,46 à 2,55 (m partiellement masqué, 1H) ; de 2,61 à
25 2,75 (m, 2H) ; 2,83 (m, 1H) ; 3,65 (m partiellement masqué, 1H) ; 3,79 (m, 1H) ; 3,94 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,30 (d, J = 14,5 Hz, 1H) ; 4,68 (m partiellement masqué, 1H) ; 4,71 (d, J = 14,5 Hz, 1H) ; 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,25 (m étalé, 3H).

c) Etape 3: Préparation de (R)-N-(4-(4-Butoxy-benzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-acétamide (**41**)

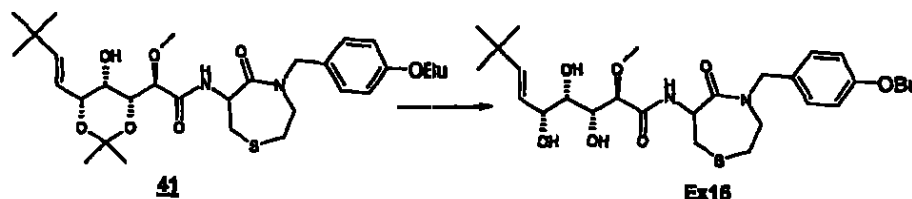


5 On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **4** (176 μ mol), 121 mg de **40** (351 μ mol), 73 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (440 μ mol), et 1 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 3 jours. On ajoute 2 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 1 mL d'une solution d'HCl (1N),
10 puis 1 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 et 1 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 135 mg d'une résine incolore qui est chromatographiée sur une cartouche de silice (5g, éluant, Heptane 50 /AcOEt
15 50). On recueille 97 mg de produit attendu **41** (Rdt = 95%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), un mélange de 2 isomères 50/50, avec δ (ppm): 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 0,99 (s, 9H); 1,28 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,42 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,42 (m, 1H); de 2,52 à 2,72 (m, 3H); 3,27 (m partiellement masqué, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,64 (m partiellement masqué, 1H); de 3,77 à 3,86 (m, 2H); 3,93 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 3,95 (m partiellement masqué, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5 H); 4,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5 H); 4,63 (m, 1H); 5,01 (m, 1H); 5,45 (dd, $J = 7,0$ et 16,0 Hz, 1H); 5,69 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 0,5H); 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,5H).

25 e) Etape 4: Préparation de N-(4-(4-butoxy-benzyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex15)

51

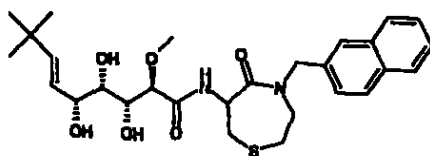


On mélange 97 mg de **41** (164 μ mol) dans 0,82 mL de THF et 1,6 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 5 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C, qui est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 3 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées puis amenées à sec. On obtient 71 mg de produit qui est purifié sur une plaque préparative de silice (éluant, CH₂Cl₂ 90/MeOH 10) pour donner 13 mg de produit attendu **Ex15** (Rdt = 14%).

ES : 570(+)= $(M+H)^+$; 553(+)= $(M+H)^+ - H_2O$

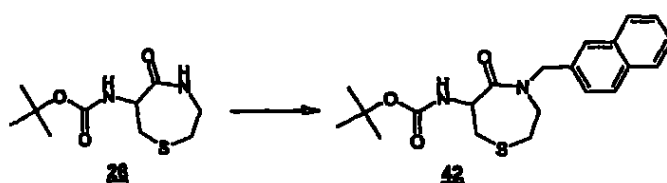
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆), un mélange de 2 isomères 60/40, avec δ (ppm): 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,42 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,38 (m, 1H); de 2,54 à 2,65 (m, 2H); 2,71 (m, 1H); 3,27 (s, 1,2H); 3,28 (s, 1,8H); 3,34 (m partiellement masqué, 1H); de 3,55 à 3,71 (m, 2H); 3,74 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,98 (m, 1H); de 4,35 à 4,43 (m, 2H); 4,53 (d, J = 7,5 Hz, 0,4H); de 4,58 à 4,53 (m, 2,6H); 4,99 (m, 1H); 5,34 (m, 1H); 5,64 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 6,88 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 7,20 (d large, J = 8,5 Hz, 2H); 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 0,4H); 8,07 (d, J = 6,5 Hz, 0,6H).

Exemple 16: N-(4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



a) Etape 1: Préparation de [4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl]-carbamate de tert-butyle (**42**)

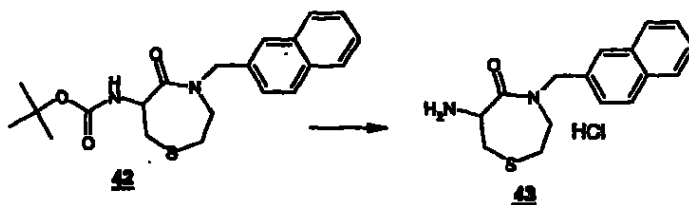
52



Dans un ballon de 25 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 20 mL de THF et 500 mg de **26** (2,03 mmol), on introduit à TA 81 mg d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (2,03 μ mol). On agite le milieu pendant 1h, et puis ajoute 449 mg (2,03 mmol) de 2-(bromométhyl)naphthalène. On laisse le milieu sous agitation pendant 16h, on ajoute 20 mL d'AcOEt et 20 mL d'eau au milieu réactionnel, après décantation, on lave la phase organique avec 10 mL d'eau. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec pour donner 1,5 g de produit brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (25 g) avec un mélange Héptane90/AcOEt10. On récupère 510 mg de produit **42** (Rdt = 65%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 1,40 (s, 9H); de 2,40 à 2,75 (m partiellement masqué, 4H); 3,68 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 4,54 (d, J = 14,5 Hz, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,91 (d, J = 14,5 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,45 à 7,55 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); de 7,83 à 7,93 (m, 3H).

b) Etape 2: Préparation de chlorhydrate de 6-Amino-4-(naphthalen-2-ylmethyl)-perhydro-1,4-thiazepin-5-one (**43**)

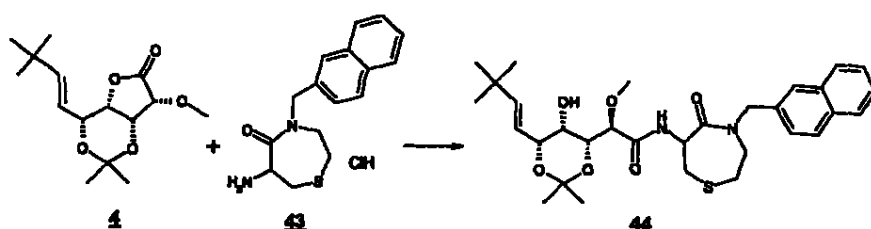


On reprend 510 mg de **42** (1,32 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le Dioxanne (4M). On agite tout pendant 3h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient

510 mg d'amine **43** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement dans étape suivante.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): De 2,53 à 2,70 (m, 2H) ; 2,79 (dd, J = 8,5 et 14,5 Hz, 1H) ; 3,00 (dd, J = 3,5 et 14,5 Hz, 1H) ; 3,73 (m, 1H) ; 3,90 (m, 1H) ; 4,52 (d, J = 15,0 Hz, 1H) ; 4,78 (dd, J = 3,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 5,00 (d, J = 15,0 Hz, 1H) ; 7,45 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 2H) ; 7,84 (s, 1H) ; de 7,85 à 7,92 (m, 3H) ; 8,62 (s large, 3H).

c) Etape 3: Préparation de (R)-N-(4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-acétamide (**44**)

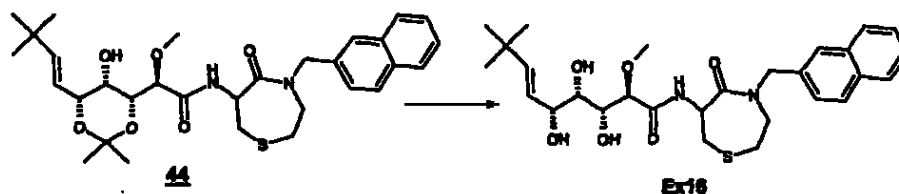


On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **4** (176 μmol), 114 mg de **43** (352 μmol), 73 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (440 μmol), et 1 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24h. On ajoute 3 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 3 mL d'une solution d'HCl (1N), puis 3 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et 3 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 140 mg d'une huile, qui est chromatographiée sur une cartouche de silice greffée NH₂ (11g, éluant, Heptane 50 /AcOEt 50). On recueille 40 mg de produit attendu **44** (Rdt = 44%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), un mélange de 2 isomères 60/40, avec δ(ppm) : 1,04 (s, 9H) ; 1,48 (s, 3H) ; 1,51 (s, 3H) ; de 2,38 à 2,51 (m, 2H) ; de 2,66 à 2,92 (m, 2,6H) ; de 3,47 à 3,61 (m partiellement masqué, 1,4H) ; 3,53 (s, 1,8H) ; 3,56 (s, 1,2H) ; de 3,62 à 3,77 (m, 1H) ; de 3,88 à 3,97 (m, 2H) ; 4,11 (d large, J = 6,5 Hz, 1H) ; 4,29 (m, 1H) ; 4,67 (d, J = 15,5 Hz, 0,4H) ; 4,72 (d,

J = 15,5 Hz, 0,6H) ; 4,93 (d, J = 15,5 Hz, 0,6H) ; 4,97 (d, J = 15,5 Hz, 0,4H) ; 5,15 (m, 1H) ; 5,54 (dd, J = 6,5 et 16,0 Hz, 0,4H) ; 5,58 (dd, J = 6,5 et 16,0 Hz, 0,6H) ; 5,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,37 (m, 1H) ; de 7,43 à 7,59 (m, 2H) ; de 7,64 à 7,72 (m, 1H) ; de 7,78 à 7,89 (m, 3,6H) ; 8,10 (d, J = 7,0 Hz, 0,4H) .

- 5 e) Etape 4: Préparation de N-(4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide Ex16



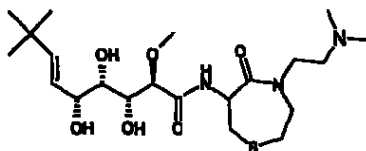
- On mélange 40 mg de 44 (70 μ mol) dans 0,38 mL de THF et 0,75 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 5 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C, qui est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 2 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées puis amenées à sec. On obtient 25 mg de produit attendu Ex16 (Rdt = 67%).

- 15 ES : 531(+)= $(M+H)^{+}$; 513(+)= $(M+H)^{+}$ -H₂O

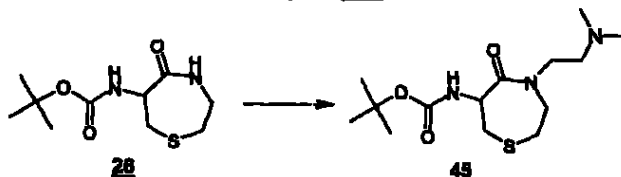
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), un mélange de 2 isomères 50/50, avec δ (ppm): 0,98 (s, 9H) ; de 2,42 à 2,61 (m partiellement masqué, 2H) ; de 2,65 à 2,79 (m, 2H) ; 3,29 (s, 1,5H) ; 3,30 (s, 1,5H) ; de 3,30 à 3,40 (m partiellement masqué, 1H) ; 3,61 (m, 1H) ; de 3,68 à 3,71 (m, 2H) ; 3,90 (m, 1H) ; 3,99 (m, 1H) ; 4,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 4,52 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H) ; de 4,56 à 4,63 (m, 2,5H) ; 4,90 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,07 (m, 1H) ; 5,35 (dd large, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,65 (d large, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,50 (m partiellement masqué, 2H) ; 7,82 (s large, 1H) ; de 7,85 à 7,92 (m, 3H) ; 8,08 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H) ; 8,12 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H).

- 25 **Exemple 17:** N-(4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide

55

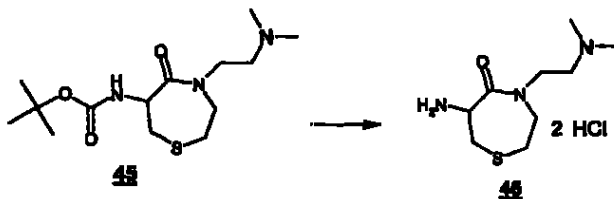


a) Etape 1: Préparation de [4-(2-Diméthylamino-éthyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazépin-6-yl]-carbamate de tert-butyle (**45**)



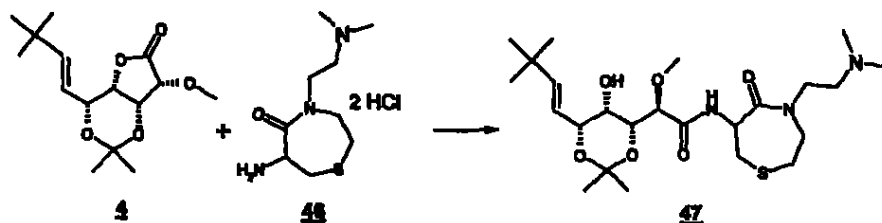
- 5 Dans un ballon de 25 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 5 mL de DMF et 123 mg de **26** (0,5 mmol), on introduit à 0°C 53 mg d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (1,3 mmol). On laisse le milieu revenir à TA pendant 1h, et puis ajoute une solution de DMF (2 mL) contenant 128 mg (0,55 mmol) de bromhydrate de 2-bromoéthyl diméthylamine et 165 mg de NaI (1,1 mmol). On laisse le milieu sous agitation pendant 1,5h, on ajoute 20 mL d'AcOEt et 20 mL d'eau au milieu réactionnel, après décantation, on lave la phase organique avec 3 fois avec 20 mL d'eau, 1 fois avec 20 mL d'HCl (1N) et enfin 1 fois avec 20 mL d'ammoniaque. La phase organique est en suite séchée, filtrée puis évaporée à sec pour donner 82 mg de produit **45** (Rdt = 52%).

b) Etape 2: Préparation de dichlorhydrate de 6-Amino-4-(2-diméthylamino-éthyl)-perhydro-1,4-thiazépin-5-one (**46**)



- 20 On met 114 mg de **45** (0,359 mmol) dans un ballon de 20 mL et on ajoute 4 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le Dioxanne (4M). On agite tout pendant 3h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient 113 mg d'amine **46** sous forme de dichlorhydrate qui est utilisé directement dans
- 25 étape suivante.

c) Etape 3: Préparation de (R)-N-(4-(2-Diméthylamino-éthyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazépin-6-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-yl]-2-méthoxy-acétamide (**47**)



5

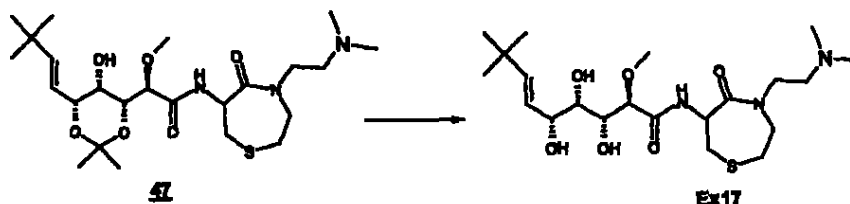
On introduit successivement dans un ballon de 20 mL sous agitation et sous atmosphère d'argon, 45 mg de **4** (158 μ mol), 50 mg de **46** (198 μ mol), 66 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (396 μ mol) et 2,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 6 jours. On ajoute 10 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée successivement avec 10 mL d'une solution de soude à 0,1M, 10 mL d'une solution de NaCl saturée et 10 mL d'une solution de NH₄Cl saturée. La phase organique est séchée avec MgSO₄, filtrée et évaporée. On recueille 31,3 mg d'une huile visqueuse jaune **47** (Rdt = 40%).

10

CCM (CH₂Cl₂97/MeOH3) : R_f = 0,4

15 LCMS (ES+/-, 50 V) : m/z = 1005⁺ (2M+H) ; 503⁺ (M+H) ; 445⁺ (M+H-CO(CH₃)₂) ; 1049⁻ (2M-H+HCOOH) ; 547⁻ (M-H+HCOOH) ; 501⁻ (M-H).

d) Etape 4: Préparation de N-(4-(2-diméthylamino-éthyl)-5-oxo-perhydro-1,4-thiazépin-6-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex17)



20

On dissout 31 mg de **47** (62 μ mol) dans 0,6 mL de THF dans un ballon de 50 mL et on refroidit le milieu à 0°C. On ajoute ensuite 0,4 mL d'eau à 0°C puis 0,6 mL de TFA à 0°C. Le ballon est maintenu 2 heures sous agitation à 0°C. Les solvants sont évaporés sous vid poussé à 0°C. on ajoute 5 mL de méthanol refroidi à 0°C puis on évapore à sec. On recueille 35 mg d'un solide

25

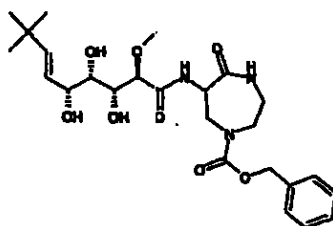
amorphe qui est chromatographié sur silice avec CH₂Cl₂80/AcOEt20. On récupère 20 mg de produit attendu Ex17 (Rdt = 70%).

CCM (CH₂Cl₂80/MeOH20) : R_f = 0,58

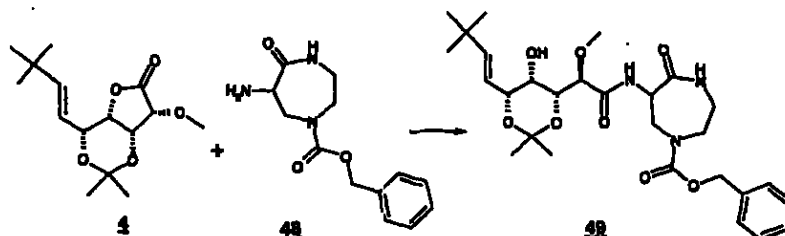
LCMS (ES+/- 50 V) : m/z = 925⁺ (2M+H) ; 463⁺ (M+H) ; 445⁺ (M+H-H₂O) ;
 5 427⁺ (M+H-2H₂O) ; 409⁺ (M+H-3H₂O) ; 969⁻ (2M-H+HCOOH) ; 507⁻ (M-H+HCOOH) ; 461⁻ (M-H).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ(ppm) = 7,98 (dd, 1H) ; 5,65 (d, 1H) ; 5,35 (dd, 1H) ; 4,92 (m, 1H) ; 4,5 (d, 2H) ; 4,33 (m, 1H) ; 3,98 (m, 1H) ; 3,71 (d, 1H) ; 3,58 (m, 1H) ; 3,33 (m, 1H) ; 3,25 (s, 3H) ; 2,4-2,8 (m, 4H) ; 2,20 (s large, 6H) ; 1,0-1,4 (m, 6H) ; 0,97 (s, 9H).

Exemple18: 5-Oxo-6-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-methoxy-8,8-dimethyl-non-6-enoylamino)-perhydro-1,4-diazepine-1-carboxylate de benzyle



a) Etape 1: Préparation de 6-((R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Diméthyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-acétylamino)-5-oxo-perhydro-1,4-diazépine-1-carboxylate de benzyle (**49**)

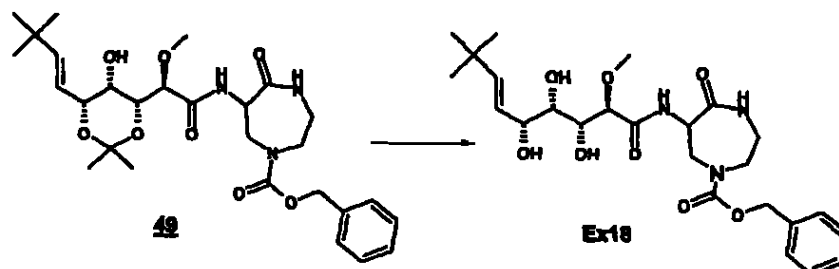


On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **4** (352 μmol), 370 mg de 6-amino-5-oxo-[1,4]diazépane-1-carboxylate de benzyle **48** (1,4 mmol) (commercial chez AstraTech. Inc), 292 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,76 mmol), et 2,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 6 jours. On ajoute 5 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 5 mL d'une solution d'HCl (1N), puis 5 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et

5 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 190 mg d'une huile, qui est chromatographiée sur une cartouche de silice greffée NH₂ (7g, éluant, Heptane 40 /AcOEt 60). On recueille 81 mg de produit attendu **49** (Rdt = 42%).

RMN ¹H (300 MHz DMSO-d₆), un mélange de 2 isomères 60/40, avec δ (ppm): 0,99 (s, 9H) ; de 1,15 à 1,39 (m étalé, 6H) ; 2,99 (m étalé, 2H) ; de 3,10 à 3,55 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,27 (s, 1,8H) ; 3,28 (s, 1,2H) ; 3,79 (d, J = 11,5 Hz, 0,4H) ; 3,82 (d, J = 11,5 Hz, 0,6H) ; de 3,90 à 4,15 (m, 3H) ; 4,27 (m, 1H) ; de 4,36 à 4,60 (m, 2H) ; de 5,03 à 5,14 (m, 2H) ; 5,45 (m, 1H) ; 5,69 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 7,25 à 7,44 (m, 5H) ; 7,82 (m étalé, 0,6H) ; 7,91 (d, J = 7,0 Hz, 0,4H) ; 8,08 (m étalé, 1H)

b) Etape 2: Préparation de 5-Oxo-6-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-enoylamino)-perhydro-1,4-diazepine-1-carboxylate de benzyle (Ex18)



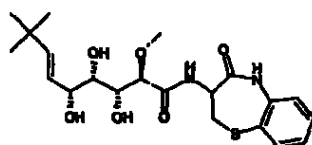
On mélange 81 mg de **49** (148 μmol) dans 0,75 mL de THF et 1,5 mL d'acide chlorhydrique 1N (750 μmol), sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 5 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C, qui est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 2 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrée puis amenée à sec. On obtient 49 mg de produit attendu.

Exemple18 (Rdt = 66%).

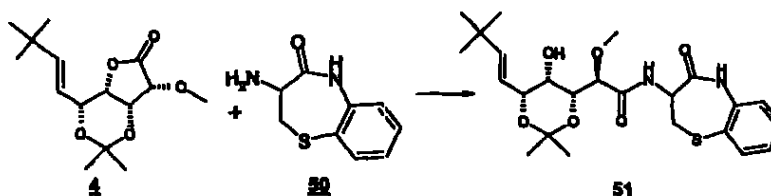
ES : 508(+)= $(M+H)^{+}$; 490(+)= $(M+H)^{+} - H_2O$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,03 (s, 9H); 3,01 (m étalé, 2H); de 3,24 à 3,72 (m large, 5H); 3,56 (s, 3H); de 3,75 à 3,87 (m, 2H); 4,23 (m large, 1H); de 4,27 à 4,53 (m étalé, 2H); 4,63 (m étalé, 1H); de 5,09 à 5,26 (m étalé, 2H); 5,43 (m, 1H); 5,84 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,16 (m étalé, 1H);
 5 de 7,29 à 7,49 (m, 5H); 7,93 (m étalé, 1H).

Exemple 19: N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl)-(E)-
 (2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



a) Etape 1: Préparation de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Diméthyl-but-1-enyl)-
 10 5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-N-(4-oxo-2,3,4,5-
 tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl)-acetamide (**51**)

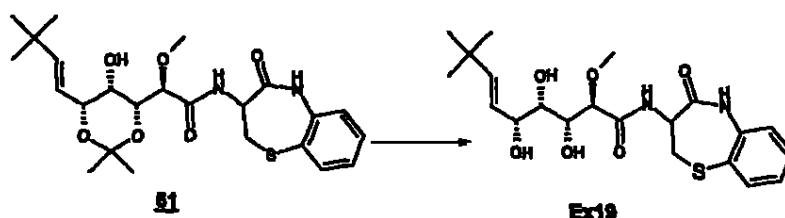


On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous
 atmosphère d'argon, 50 mg de **4** (176 μmol), 68 mg de 3-Amino-2,3-dihydro-
 15 5H-1,5-benzothiazepin-4-one **50** (0,35 mmol) (commercial chez Interchim), 73
 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,44 mmol), et 1 mL de THF. On
 maintient l'agitation à TA pendant 2 jours. On ajoute 3 mL d'acétate d'éthyle
 au milieu réactionnel. On lave avec 3 mL d'une solution d'HCl (1N), il forme
 un insoluble sous forme de gel, qui après filtration sur verre fritté, donne 78
 20 mg de produit attendu **51** (Rdt = 93%, solide blanc).

RMN ^1H (400 MHz DMSO-d_6), δ (ppm): 0,98 (s, 9H); 1,22 (s, 3H); 1,28 (s,
 3H); 3,12 (m, 1H); 3,23 (s large, 4H); 3,52 (m partiellement masqué, 1H);
 3,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 3,89 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H); 4,25 (d large, $J = 7,0$
 Hz, 1H); 4,41 (m, 1H); 5,43 (dd, $J = 7,0$ et 16,0 Hz, 1H); 5,67 (d, $J = 16,0$
 25 Hz, 1H); 7,17 (dd, $J = 1,5$ et 8,0 Hz, 1H); 7,21 (dt, $J = 1,5$ et 8,0 Hz, 1H);

7,46 (dt, $J = 1,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 7,61 (dd, $J = 1,5$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 8,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 10,15 (s, 1H).

- b) Etape 2: Préparation de N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-
5 ènamide (Ex19)

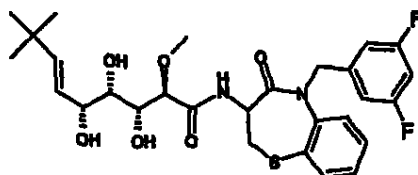


On mélange 78 mg de **51** (163 μ mol) dans 0,8 mL de THF et 1,6 mL d'acide chlorhydrique 1N (1,6 mmol), sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 5 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C , qui est
10 neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées puis amenées à sec. On obtient 19,5 mg de produit attendu **Ex19** (Rdt = 27%).

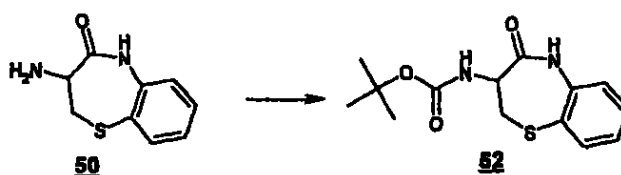
ES : 439(+)=(M+H)(+); 421(+)=(M+H)(+) -H₂O

- 15 RMN ¹H (400 MHz DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,14 (m, 1H) ; 3,20 (s, 3H) ; de 3,45 à 3,57 (m, 2H) ; 3,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; de 4,23 à 4,34 (m, 2H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,54 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 5,28 (dd, $J = 7,0$ et $16,0$ Hz, 1H) ; 5,62 (d large, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 7,16 (dd, $J = 1,5$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 7,21 (dt, $J = 1,5$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 7,45 (dt, $J = 1,5$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 7,61
20 (dd, $J = 1,5$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 8,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 10,15 (s, 1H).

Exemple20: N-(5-(3,5-difluoro-benzyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-ènamide



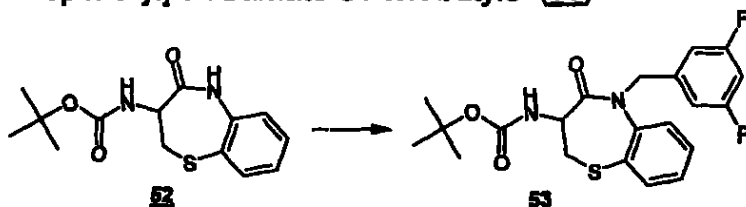
a) Etape 1: Préparation de (5-Oxo-perhydro-1,4-thiazepin-6-yl)-carbamate de tert-butyle (**52**)



5

On place dans un tricol de 50 mL sous agitation, sous atmosphère d'argon, 0,4 g de **50** (2,06 mmol) dans 10 mL de chloroforme. On injecte, en une seule fois, 289 μ L de triéthylamine (2,06 mmol) et on place le tout dans un bain de glace. On injecte ensuite au goutte à goutte 449 mg de di-tert-butyl-dicarbonate (2,06 mmol) dans 10 mL de chloroforme en prenant soin de maintenir la température inférieure à 5°C. On maintient l'agitation pendant 3h, on lave le milieu réactionnel avec 20 mL d'HCl (0,5N). La phase organique est séchée au sulfate de magnésium, filtrée et amenée à sec. On récupère 0,43 g de solide blanc **52** (Rdt = 71%).

15 b) Etape 2: Préparation de [5-(3,5-Difluoro-benzyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl]-carbamate de tert-butyle (**53**)



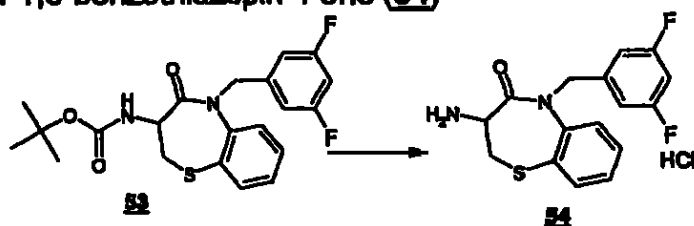
Dans un ballon de 50 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 20 mL de DMF et 610 mg de **52** (2,07 mmol), on introduit à TA 112 mg d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (2,82 mmol). On agite le milieu pendant 1h, et puis ajoute 858 mg (4,14 mmol) de bromure de 3,5-difluorobenzyl. On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit, on ajoute 20 mL d'AcOEt et 00 mL d'eau au milieu réactionnel, après décantation, on lave la phase organique avec 20 mL d'eau. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. On récupère après chromatographie sur une cartouche de silice (70 g) avec un mélange Heptane/AcOEt (*en gradient* : AcOEt 6 à 50%). On récupère 470 mg de produit **53** (Rdt = 54%).

20

25

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), $\delta(\text{ppm})$: 1,35 (s, 9H) ; 3,11 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 3,48 (dd, $J = 7,0$ et 11,5 Hz, 1H) ; 4,15 (m, 1H) ; 5,03 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 5,13 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; de 6,98 à 7,10 (m, 3H) ; 7,28 (t large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,39 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; de 7,47 à 7,53 (m, 2H) ; 7,63 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H).

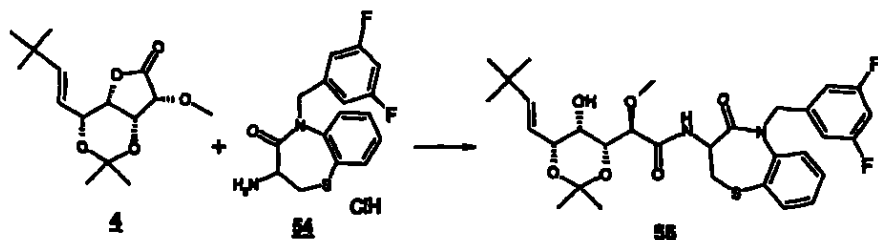
c) Etape 3: Préparation de chlorhydrate de 3-Amino-5-(3,5-difluoro-benzyl)-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazepin-4-one (**54**)



On reprend 520 mg de **53** (1,24 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le Dioxanne (4M). On agite toute pendant 3h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient 470 mg d'amine **54** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement dans étape suivante.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), $\delta(\text{ppm})$: 3,25 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 3,75 (dd, $J = 7,0$ et 11,5 Hz, 1H) ; 3,94 (dd, $J = 7,0$ et 11,5 Hz, 1H) ; 5,09 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 5,24 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; de 6,97 à 7,15 (m, 3H) ; 7,33 (m, 1H) ; de 7,48 à 7,59 (m, 2H) ; 7,68 (dd, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,63 (s large, 3H).

d) Etape 4: Préparation de (R)-N-[5-(3,5-Difluoro-benzyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl]-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-methoxy-acetamide (**55**)

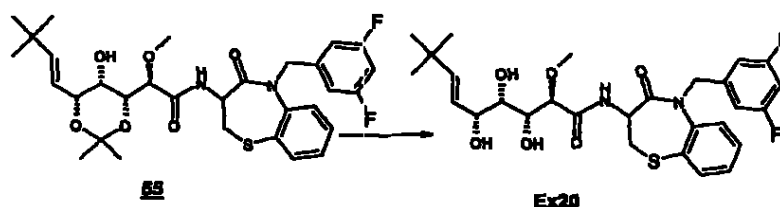


On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **4** (352 μmol), 251 mg de **54** (0,70 mmol), 146 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,88 mmol), et 2,0 mL de THF. On

maintient l'agitation à TA pendant 24h. On ajoute 3 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 3 mL d'une solution d'HCl (1N), puis 5 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et 3 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 350 mg d'une huile, qui est chromatographiée sur une cartouche de silice (10g, éluant, Heptane/AcOEt- *en gradient* : AcOEt 12 à 100%). On recueille 149 mg de produit attendu **55** (Rdt = 70%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,98 (s, 9H) ; 1,21 (s, 3H) ; 1,27 (s, 3H) ; de 3,13 à 3,33 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,23 (s, 3H) ; 3,49 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 3,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 3,91 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 4,25 (d large, J = 7,0 Hz, 1H) ; 4,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 4,46 (m, 1H) ; 5,04 (d, J = 16,5 Hz, 1H) ; 5,18 (d, J = 16,5 Hz, 1H) ; 5,43 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,68 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 6,97 à 7,11 (m, 3H) ; 7,30 (m, 1H) ; de 7,46 à 7,57 (m, 2H) ; 7,65 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

e) Etape 5: Préparation de N-(5-(3,5-difluoro-benzyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex20)

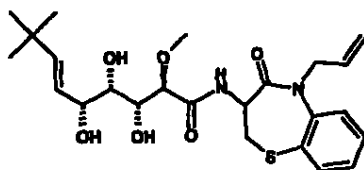


On mélange 149 mg de **55** (163 µmol) dans 1,2 mL de THF et 2,4 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 4 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C, qui est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 3 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées puis amenées à sec. Le brut est ensuite chromatographié sur une cartouche de silice (12g, éluant, Heptane/AcOEt-*en gradient* : AcOEt 6 à 50 %). On recueille 45 mg de produit attendu **Ex20** (Rdt = 32%).

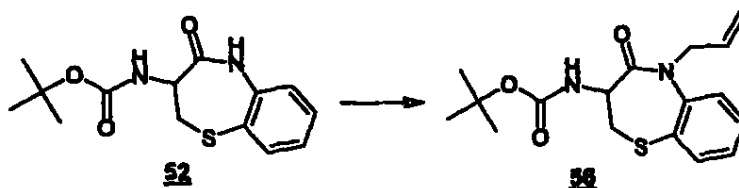
ES : 565(+)=(M+H)(+); 547(+)=(M+H)(+) -H₂O

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,20 (s, 3H) ; 3,21 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; de 3,32 à 3,47 (m masqué, 1H) ; 3,48 (dd, J = 7,0 et 12,0 Hz, 1H) ; 3,50 (m partiellement masqué, 1H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,30 (m large, 2H) ; 4,45 (m, 1H) ; 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,03 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,28 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,61 (d large, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 7,00 à 7,10 (m, 3H) ; 7,29 (m, 1H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 2H) ; 7,61 (dd, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Exemple 21: N-(5-allyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl)-(E)-
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



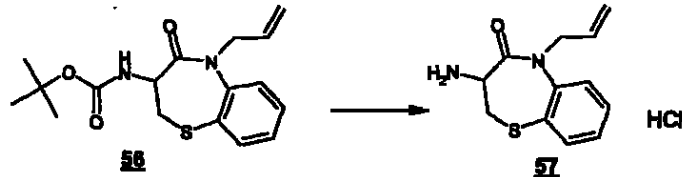
a) Etape 1: Préparation de (5-allyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**56**)



Dans un ballon de 100 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 25 mL de THF et 660 mg de **52** (2,24 mmol), on introduit à TA 54 mg d'hydrure de sodium en suspension à 60% (2,24 mmol). On agite le milieu pendant 1h, et puis ajoute 452 mg (2,24 mmol) de bromure d'allyle. On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit, on ajoute 25 mL d'AcOEt et 25 mL d'eau au milieu réactionnel, après décantation, on lave la phase organique avec 20 mL d'eau. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée à sec. On récupère 0,7 g de produit brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (20 g) avec un mélange Heptane 75/AcOEt25. On récupère 610 mg de produit **56** (Rdt = 81%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,32 (s, 9H) ; 3,04 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 3,41 (dd, $J = 7,5$ et 11,5 Hz, 1H) ; 4,08 (td, $J = 7,5$ et 11,5 Hz, 1H) ; 4,30 (dd, $J = 6,0$ et 16,0 Hz, 1H) ; 4,60 (dd, $J = 4,5$ et 16,0 Hz, 1H) ; 5,04 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H) ; 5,17 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H) ; de 5,69 à 5,81 (m, 1H) ; de 7,25 à 7,37 (m, 2H) ; 7,52 (m, 2H) ; 7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) .

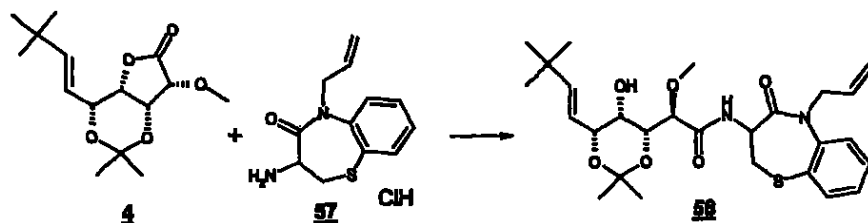
b) Etape 2: Préparation de chlorhydrate de 3-Amino-5-allyl-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazepin-4-one (**57**)



On reprend 610 mg de **56** (1,82 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 15 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le Dioxanne (4M). On agite toute pendant 3h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient un résidu gommeux, qui est trituré avec de l'éther isopropylique, on obtient, après filtration, 441 mg d'amine **57** sous forme de chlorhydrate (solide crème).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,18 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 3,72 (dd, $J = 7,0$ et 11,5 Hz, 1H) ; 3,83 (dd, $J = 7,0$ et 11,5 Hz, 1H) ; 4,37 (tdd, $J = 1,5 - 8,5$ et 16,0 Hz, 1H) ; 4,68 (tdd, $J = 1,5 - 5,0$ et 16,0 Hz, 1H) ; 5,10 (qd, $J = 1,5$ et 10,5 Hz, 1H) ; 5,24 (qd, $J = 1,5$ et 17,5 Hz, 1H) ; 5,78 (m, 1H) ; de 7,30 à 7,40 (m, 1H) ; de 7,55 à 7,62 (m, 2H) ; 7,69 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,61 (m étalé, 3H) .

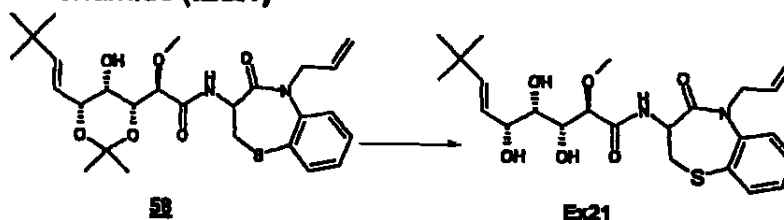
c) Etape 3: Préparation de (R)-N-(5-Allyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-acétamide (**58**)



On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **4** (352 μ mol), 191 mg de **57** (0,70 mmol), 146 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,88 mmol), et 2,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24h. On ajoute 3 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 3 mL d'une solution d'HCl (1N), puis 5 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et 3 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 350 mg d'une huile, qui est chromatographiée sur une cartouche de silice (10g, éluant, Heptane/AcOEt- en gradient : AcOEt 12 à 100%). On recueille 131 mg de produit attendu **58** (Rdt = 72%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,98 (s, 9H) ; 1,22 (s, 3H) ; 1,27 (s, 3H) ; 3,08 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; de 3,19 à 3,33 (m partiellement masqué, 1H) ; 3,22 (s, 3H) ; 3,43 (m, 1H) ; 3,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 3,89 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 4,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H) ; de 4,28 à 4,47 (m, 3H) ; de 4,53 à 4,64 (m, 1H) ; 5,05 (d large, J = 10,5 Hz, 1H) ; 5,19 (d large, J = 17,5 Hz, 1H) ; 5,43 (dd, J = 7,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,68 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,77 (m, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 1H) ; de 7,51 à 7,59 (m, 2H) ; 7,66 (m, 1H) ; 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

d) Etape 4: Préparation de N-(5-allyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (Ex21)



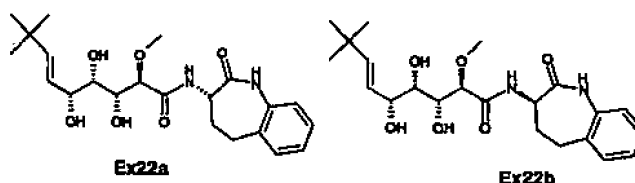
On mélange 131 mg de **58** (252 μ mol) dans 1,25 mL de THF et 2,5 mL d'acide chlorhydrique (1N), sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 4 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C, qui est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 3 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrée puis amenée à sec. Le brut est ensuite chromatographié

sur une cartouche de silice (12g, éluant, Heptane/AcOEt- en gradient : AcOEt 6 à 50 %). On recueille 44 mg de produit attendu **Ex21** (Rdt = 44%).

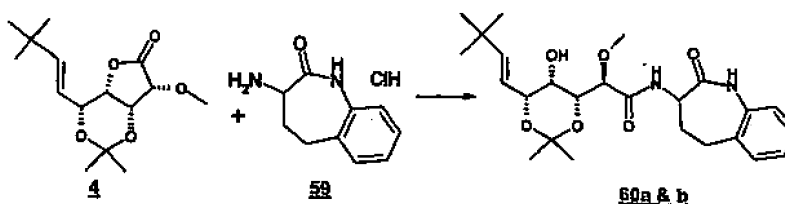
ES : 479(+)=(M+H)(+); 461(+)=(M+H)(+) -H₂O

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,11 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,19 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,32 (m partiellement masqué, 1H) ; de 3,40 à 3,50 (m, 2H) ; 3,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; de 4,25 à 4,36 (m, 3H) ; 4,41 (td, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 4,62 (dd large, J = 5,5 et 16,5 Hz, 1H) ; 5,04 (d large, J = 10,5 Hz, 1H) ; 5,19 (d large, J = 17,5 Hz, 1H) ; 5,27 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,61 (d large, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,77 (m, 1H) ; de 7,26 à 7,34 (m, 1H) ; de 7,51 à 7,57 (m, 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H) .

Exemple22a & b: N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)-(E)- (2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



a) Etape 1: Préparation de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Diméthyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)-acetamide (**60a & b**)



On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **4** (352 µmol), 150 mg de **59** (0,70 mmol) (commercial chez Interchim), 146 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,88 mmol), et 2,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 2 jours. On ajoute 3 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave avec 3 mL d'une solution d'HCl (1N), il forme un insoluble sous forme de gel, qui après filtration sur verre fritté, donne 53 mg de produit attendu **60a & b** (ratio

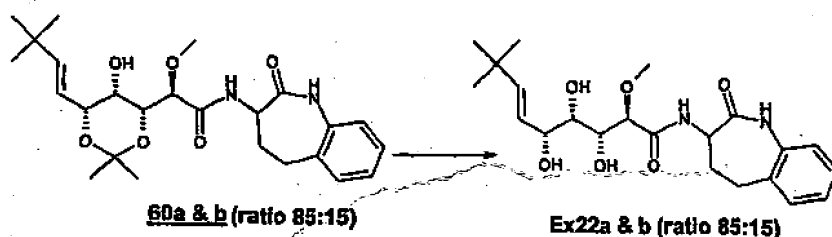
85 :15) (Rdt = 33%, solide blanc). Le filtrat est décanté, la phase organique est ensuite lavée par 3 mL d'une solution saturée de NaHCO₃, 3 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtré, et puis concentré à sec. On obtient, après chromatographie sur une cartouche de silice greffé NH₂ (3g, éluant

5 Heptane 50/AcOEt 50), 57 mg de **60a & b** (ratio 15 :85) (Rdt=35%)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) pour **60a** : 0,98 (s, 9H) ; 1,22 (s, 3H) ; 1,27 (s, 3H) ; 2,08 (m, 1H) ; 2,26 (m, 1H) ; de 2,65 à 2,78 (m, 2H) ; de 3,21 à 3,33 (m masqué, 1H) ; 3,25 (s, 3H) ; 3,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 3,90 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 4,26 (d, J = 7,0 Hz, 1H) ; 4,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 5,44 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,68 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,13 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,24 à 7,32 (m, 2H) ; 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,80 (s, 1H).

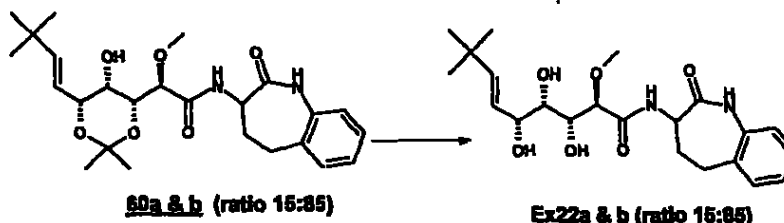
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) pour **60b** : 0,99 (s, 9H) ; 1,24 (s, 3H) ; 1,29 (s, 3H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,26 (m, 1H) ; de 2,63 à 2,79 (m, 2H) ; de 3,22 à 3,32 (m masqué, 1H) ; 3,23 (s, 3H) ; 3,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 3,95 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; de 4,21 à 4,32 (m, 2H) ; 4,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 5,44 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,68 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,24 à 7,32 (m, 2H) ; 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,34 (s, 1H).

20 b) Etape 2: Préparation de N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex22a & b**)



On mélange 53 mg de **60a & b** (ratio 85 :15) (115 µmol) dans 0,6 mL de THF et 1,15 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 5 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C, qui est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de

magnésium et filtrées puis amenées à sec. On obtient 32,5 mg de produit attendu **Ex22a & b** (ratio 85 :15) (Rdt = 67%).



5

On mélange 57 mg de **60a & b** (ratio 15:85) (124 μ mol) dans 0,65 mL de THF et 1,24 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 5 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C, qui est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrée puis amenée à sec. On obtient 40,7 mg de produit attendu **Ex22a & b** (ratio 15 :85) (Rdt = 78%).

10

ES : 421(+)=(M+H)(+); 403(+)=(M+H)(+) -H₂O

15

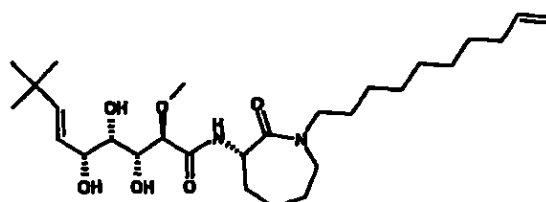
RMN ¹H (300 MHz ,DMSO-d₆), δ (ppm) pour **Ex22a**: 0,96 (s, 9H) ; 2,07 (m, 1H) ; 2,33 (m, 1H) ; de 2,63 à 2,80 (m, 2H) ; 3,23 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,36 (m masqué, 1H) ; 3,53 (m, 1H) ; 3,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 3,95 (m, 1H) ; de 4,17 à 4,32 (m, 2H) ; 4,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H) ; 4,53 (m large, 1H) ; 5,31 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,63 (d large, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,23 à 7,32 (m, 2H) ; 8,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,89 (s, 1H).

20

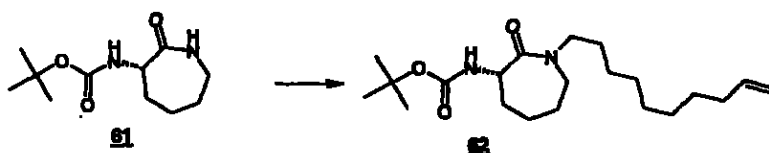
RMN ¹H (300 MHz ,DMSO-d₆), δ (ppm) pour **Ex22b** : 0,96 (s, 9H) ; 2,07 (m, 1H) ; 2,32 (m, 1H) ; de 2,65 à 2,80 (m, 2H) ; 3,23 (s, 3H) ; de 3,24 à 3,36 (m masqué, 1H) ; 3,53 (m, 1H) ; 3,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; de 4,13 à 4,42 (m, 3H) ; 4,52 (m large, 1H) ; 5,29 (dd, J = 6,5 et 15,5 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,22 à 7,32 (m, 2H) ; 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 9,84 (s, 1H)

25

Exemple 23: N-(1-dec-9-enyl-2-oxo-perhydro-azepin-3-yl)-(E)-
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-dimethyl-non-6-énamide



5 a) Etape 1: Préparation de (S)-(1-Dec-9-enyl-2-oxo-perhydro-azepin-3-yl)-
carbamate de tert-butyle (**62**)

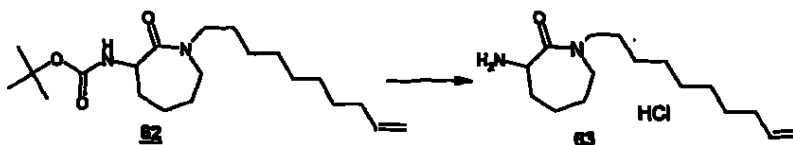


On met 41,2 mg (1,2 mmol) de NaH en suspension dans l'huile dans 3 mL de
10 DMF. On ajoute à cette solution 228,3 mg (1 mmol) de composé **61**
(commercial chez Senn Chemical AG) dissous dans 2 mL de DMF. On
ajoute ensuite goutte à goutte 1,05 g de 10 bromo-1-décène (4,8 mmol). On
agite à TA pendant 5 h, et verse le mélange sur de la glace. On extrait la
phase aqueuse 3 fois par de l'AcOEt et on lave les phases organiques à l'eau
15 et avec une solution aqueuse saturée de NaCl. On sèche les phases
organiques sur Na₂SO₄, filtre et évapore à sec. On obtient 1,6 g de produit
brut, qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme
éluant un mélange heptane₈₀ /AcOEt₂₀. On récupère 1,31g de produit **62**
sous forme d'une huile incolore (Rdt=80%).

20 ES: (M+H)⁺ = 367⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 6,42 (d, 1 H) ; 5,70 (m, 1 H) ; 4,97 (m, 2
H) ; 4,22 (m, 1 H) ; 3,50 à 3,20 (m, 4 H) ; 2,00 (q, 2 H) ; 1,85 à 1,15 (m, 18H),
1,38 (s, 9 H)

b) Etape 2: Préparation du chlorhydrate de (S)-3-Amino-1-dec-9-enyl-
25 perhydro-azepin-2-one (**63**)

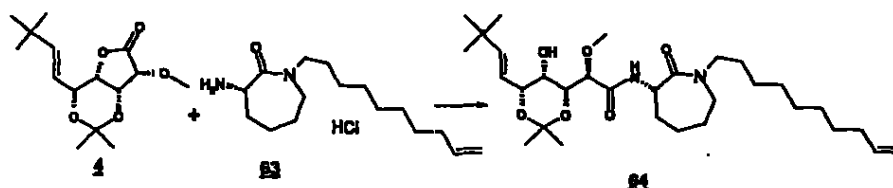


On reprend 1,3 g de **62** (3,55 mmol) dans un ballon de 250 mL et on ajoute 90 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le Dioxanne (4M). On agite tout pendant 3h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient 1,23 g d'amine **63** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement dans étape suivante.

ES: (M+H)⁺ = 303⁺

RMN 1H (400MHz, DMSO d6), δ (ppm : 8,13 (s large, 1 H) ; 5,80 (m, 1 H) ; 4,95 (m, 2 H) ; 4,22 (m, 1 H) ; 3,70 à 3,25 (m, 4 H) ; 2,00 (q, 2 H) ; 1,90 à 1,20 (m, 18 H)

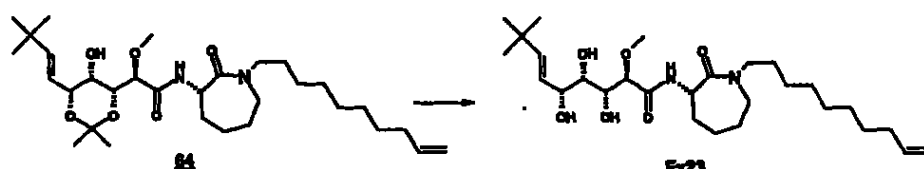
c) Etape 3 : Préparation de (R)-N-(1-Dec-9-enyl-2-oxo-perhydro-azepin-3-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimethyl-but-1-enyl)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-methoxy-acetamide (**64**)



On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 85 mg de **4** (300 μ mol), 136 mg de **63** (445 μ mol), 149 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,90 mmol), et 1,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 48h. On ajoute 20 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 20mL d'une solution d'HCl (1N) et 20 mL d'eau saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 270 mg d'une huile, qui est chromatographiée sur une cartouche de silice (8 g, éluant, CH₂Cl₂ 98/MeOH 2). On recueille 140 mg de produit attendu **63** (Rdt = 85%; Rf : 0,2).

ES : (M+H)⁺ = 551⁺

d) Etape 4: Préparation de N-(1-dec-9-enyl-2-oxo-perhydro-azépin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-methoxy-8,8-diméthyl-non-8-énamide (Ex23)



5

On mélange 140 mg de **64** (254 μmol) dans 2,8 mL de THF et 2,8 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 4 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C, qui est neutralisée à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 3 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées puis amenées à sec pour donner 101 mg de produit brut, qui est ensuite chromatographié sur une cartouche de silice (12g, éluant, CH_2Cl_2 97/Isopropanol 3). On recueille 69 mg de produit attendu **Ex23** (Rdt = 53%, Rf : 0,15).

15. IC: 511(+)=(M+H)(+)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), ppm (δ): 0,97 (s, 9H); de 1,17 à 1,39 (m, 12H); 1,44 (m, 2H); de 1,60 à 1,91 (m, 4H); 2,00 (m, 2H); de 3,20 à 3,36 (m partiellement masqué, 4H); 3,26 (s, 3H); de 3,50 à 3,60 (m, 2H); 3,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,38 (m large, 1H); de 4,46 à 4,54 (m, 2H); 4,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,93 (d large, J = 11,0 Hz, 1H); 4,99 (d large, J = 17,5 Hz, 1H); 5,33 (dd, J = 6,5 et 16,0 Hz, 1H); 5,64 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,79 (m, 1H); 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

20

IR (CCl_4): 3374; 2931; 2858; 1643; 1513; 1486; 1433; 1114; 974 & 912 cm^{-1}

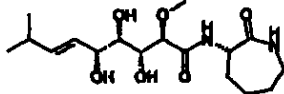
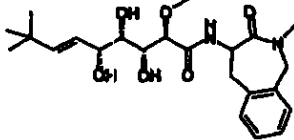
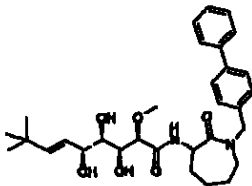
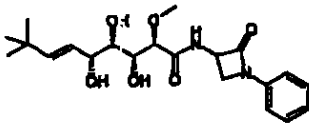
Activité antiproliférative des produits préparés:

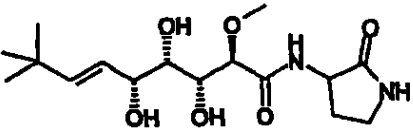
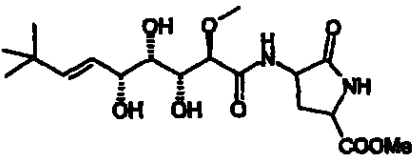
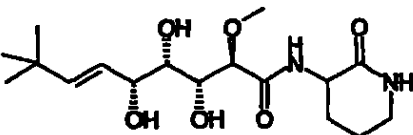
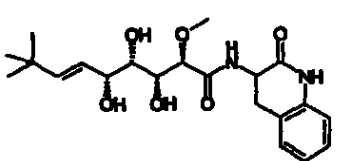
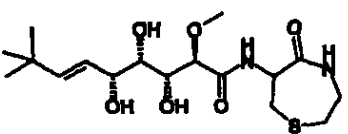
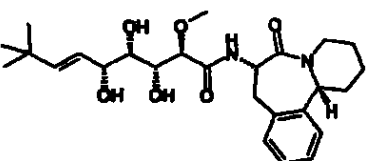
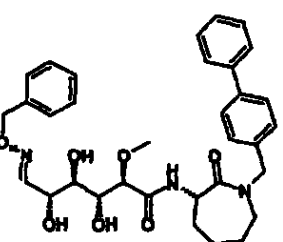
25

L'activité anti-tumorale des produits 1 à 10 a été déterminée par mesure de l'inhibition de la prolifération cellulaire de cellules Hep-G2. Les cellules sontensemencées dans un milieu de culture cellulaire à une concentration de 1000 cellules par puit, et incubées pendant 4 heures à 37°C et 5% de CO_2 .

Milieu utilisé pour la culture de cellules Hep-G2 et HCT-116: Milieu de Eagle, modifié par Dubelcco/Mélange F12 de Ham (Gibco) ; NEAA (10% ; acides aminés non essentiels, Gibco) ; pyruvate de sodium (1%, Gibco) ; L- glutamine (1%, Gibco) ; Sérum de veau fœtal (5% ; PAA).

- 5 A l'issue des 4 heures, les produits à tester dissous dans un mélange DMSO/milieu de culture cellulaire, sont ajoutés à des concentrations variées et les mélanges résultants sont incubés pendant 72 heures à 37°C et 5% de CO₂. Le contenu intracellulaire en ATP a été mesuré en utilisant le réactif d'essais CellTiterGlo (Promega).
- 10 Les résultats des tests de prolifération cellulaire sont donnés dans le tableau 1, ci-après :

Exemple	Structure	IC 50 (µM)/HEP G2
Bengamide E		7.0
Ex1		0.17
Ex2		1.3
Ex3		0.48

Ex4		3.10
Ex5		26.70
Ex6		1.19
Ex7		1.11
Ex8		0.83
Ex9		3.6
Ex10		18.3

- Tableau 1 -

L'activité antiproliférative des produits des exemples du tableau 2 a été déterminée par mesure de l'inhibition de la prolifération cellulaire de cellules HCT116. Les cellules sont ensemencées dans un milieu de culture cellulaire à une concentration de 10 000 cellules par puits, dans 0.17 mL de milieu, et
5 20 µL de produit à tester, à différentes concentrations, et 10 µL de Thymidine [methyl-14C] (100 µCi/ml – activité spécifique 47.90 mCi/mmol; NEN Technologies référence NEC568 batch 3550-001) sont ajoutés, puis les cellules sont incubées à 37°C et 5% de CO₂.

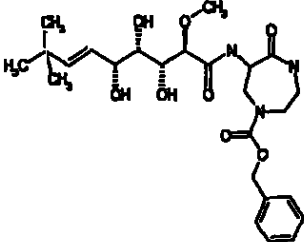
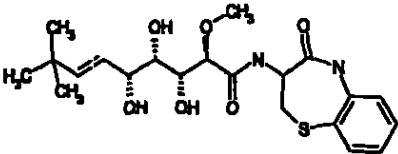
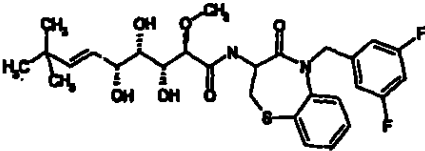
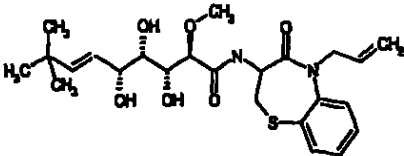
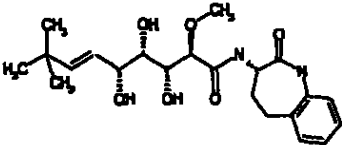
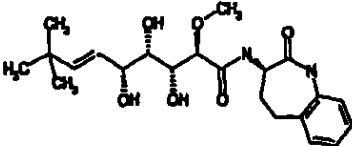
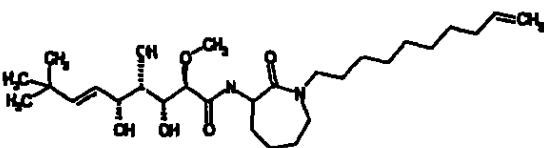
10 Milieu utilisé pour la culture de cellules HCT116 : milieu DMEM 2 mM L-glutamine, 200 UI/ml pénicilline, 200 µg/ml streptomycine and 10% (V/V) Sérum de veau foetal (Life Technologies).

Après 48 heures, l'incorporation de ¹⁴C-thymidine est comptée dans un compteur à scintillation liquide 1450 Microbeta Wallac Trilux. Les résultats R sont exprimés en cpm (coups par minute) et convertis en pourcentage
15 d'inhibition de croissance GI% en faisant premièrement la soustraction de la moyenne du nombre de cpm des puits sans cellules B et en divisant ensuite par le nombre de cpm des puits des cellules non traitées C comprenant 20µL de milieu de dilution du produit contenant 1% d'éthanol. ($GI \% = (R - B) \times 100 / C \%$).

20 Les valeurs d'IC₅₀ sont calculées à l'aide de l'équation 205 du logiciel XLFit (IDBS company, UK) par analyse de régression non linéaire utilisant l'algorithme Marquardt (Donald W. MARQUARDT, J.Soc.Industry.appl, vol 11, No. 2, June, 1963).

Les produits du tableau 2 présentent une IC₅₀ sur les cellules HCT116
25 généralement inférieure à 30µM et de préférence inférieure à 100nM.

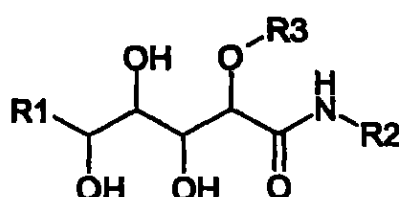
Exemple	Structure
Ex11	
Ex12	
Ex13	
Ex14	
Ex15	 Chiral
Ex16	
Ex17	

Ex18	
Ex19	
Ex20	
Ex21	
Ex22a	
Ex22b	
Ex23	

- Tableau 2 -

REVENDICATIONS

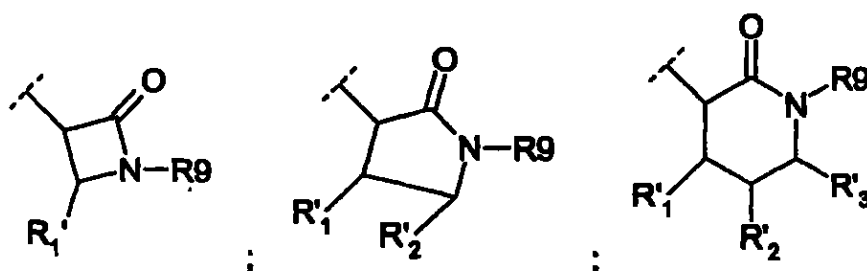
1. Produit comprenant une chaîne poly-hydroxylée de formule générale (I) suivante :



- 5 caractérisé en ce que

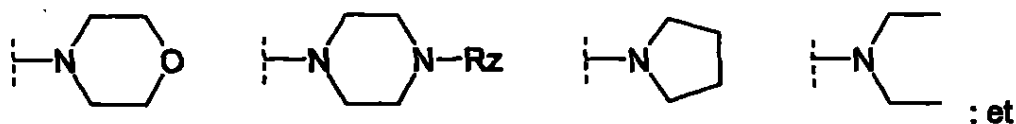
- (i) R1 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, alkylène, hétérocycloalkylène, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroaralkyle, arylalkylène, hétéroarylalkylène, -C(R4)=N-O(R5), dans lequel R4 et R5 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, -(C1-C6)alkyle, -(C1-C6)alkyl-aryle, -(C1-C6)alkyl-hétéroaryle,

- (ii) R2 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par :



- R9 est sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), O(R10), R10, dans lequel chaque R10 est indépendamment choisi parmi doublet d'électrons non liant, H, -alkyle, -alkylène, -alkynyle, -alkyle halogéné, -alkyl-aryle, -alkyl-hétéroaryle, -alkyl-aryle-hétéroaryle, -aryle, -hétéroaryle, -cycloalkyle, dans lequel chaque R10 est éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-

C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle, -N(CH₃)₂, -NH₂, CONH₂,

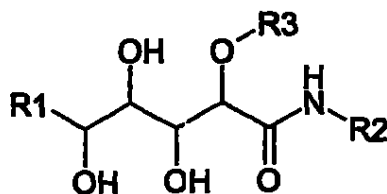


- chacun des Rz est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par
- 5 H, COO(R₁₀), CONH(R₁₀), CO(R₁₀), R₁₀, dans lequel chaque R₁₀ est indépendamment choisi parmi -(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R₁₀ est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle ;
- 10

et R'₁, R'₂, et R'₃ sont indépendamment choisis parmi H, R₉ ou peuvent former ensemble, ainsi qu'avec R₉, un cycle aliphatique ou aromatique comprenant de 5 à 7 chaînons, et de 0 à 3 hétéroatomes indépendamment choisis parmi O, S, N.

- 15 (iii) R₃ est sélectionné dans le groupe constitué par -(C1-C6)alkyle, -(C1-C6)alkyl-aryle, -(C1-C6)alkyl-hétéroaryle, -aryle, -hétéroaryle, -arylalkylène, -hétéroarylalkylène.

2 Produit comprenant une chaîne poly-hydroxylée de formule générale (I) suivante :

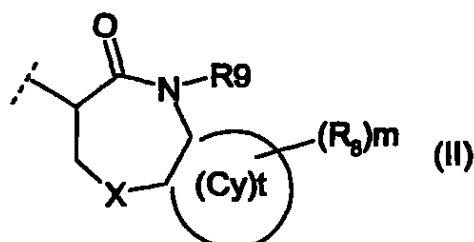


20

caractérisé en ce que

(i) R1 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, alkylène, hétérocycloalkylène, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroaralkyle, arylalkylène, hétéroarylalkylène, -C(R4)=N-O(R5), dans lequel R4 et R5 sont indépendamment sélectionnés
 5 dans le groupe constitué par H, -(C1-C6)alkyle, -(C1-C6)alkyl-aryle, -(C1-C6)alkyl-hétéroaryle,

(ii) R2 est choisi parmi les hétérocycles de formule générale (II) suivante :



- R9 est sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), O(R10), R10 ;
 10

- X est choisi parmi CH₂, O, S, SO, SO₂, NO, N(Ry) dans lequel Ry est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par R9 ;

- Cy est (i) une liaison ou (ii) un cycle aliphatique ou aromatique comprenant de 5 à 7 chaînons, et de 0 à 3 hétéroatomes indépendamment choisis parmi O, S, N ;
 15

- t prend la valeur 0 ou 1 ;

- chaque R8 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, N(R10)₂, NO₂, CN, COO(R10), CONH(R10), O(R10), R10 et m prend les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4 ;

20 - chaque R10 est indépendamment choisi parmi doublet d'électrons non liant, H, -alkyle, -alkylène, -alkynyle, -alkyle halogéné, -alkyl-aryle, -alkyl-hétéroaryle, -alkyl-aryle-hétéroaryle, -aryle, -hétéroaryle, -cycloalkyle, dans lequel chaque R10 est éventuellement substitué par au moins un substituant

choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-
 aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle, -N(CH₃)₂, -NH₂, -
 CONH₂,

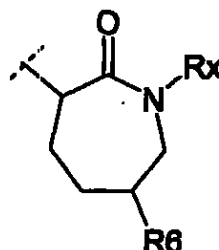


- 5 chacun des Rz est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par
 H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, dans lequel chaque R10 est
 indépendamment choisi parmi -(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-
 C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R10 est
 éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-
 10 C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-
 hétéroaryle, -hétéroaryle ;

(iii) R3 est sélectionné dans le groupe constitué par -(C1-C6)alkyle, -(C1-
 C6)alkyl-aryle, -(C1-C6)alkyl-hétéroaryle, -aryle, -hétéroaryle, -arylalkylène, -
 hétéroarylalkylène,

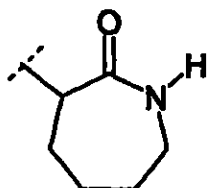
- 15 sous réserve que :

1) lorsque R3 est méthyle et que R1 est CH=C(R4)(R5), avec R4 =
 H et R5 = C1-C4 alkyle, alors R2 n'est pas :



- 20 dans lequel Rx est choisi parmi H, alkyle, cycloalkyle, acyle, et dans
 lequel R6 est choisi parmi H, OH, OCO-G, OCO-G-O-G-alkyle, avec G
 choisi parmi alkyle, alkylène, aryle, hétéroaryle ;

2) lorsque R2 est .



, alors R1 n'est pas :

(i) 3,3-diméthylbutényle,

(ii) 3-méthylbut-1-ényle ;

5 3) lorsque R3 est méthyle, X est $-\text{CH}_2-$, t est 0, et R1 est $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, alors R9 n'est pas $-(\text{CH}_2)-$ phényle, $-(\text{CH}_2)-$ pyridine, $-(\text{C}1-\text{C}6)\text{alkyl}-\text{OH}$;

4) lorsque R3 est méthyle, X est $-\text{CH}_2-$, t est 0, et R9 est H, alors R1 n'est pas $-\text{CH}=\text{CH}-$ phényle, $-\text{CH}=\text{CH}-$ cyclohexane, $-\text{CH}=\text{CH}-$ alkyle,
 10 $-\text{cyclopropane}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{phényle}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{cyclohexène}$.

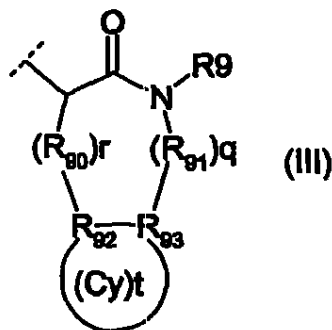
3. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}11)(\text{R}12)$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}(\text{R}4)$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{R}4)$; dans lequel R11, R12 sont indépendamment sélectionnés parmi H, (C1-
 15 C6)alkyle ; et en ce que R2 est un lactame.

4. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R3 est méthyle.

5. Produit selon la revendication 3 ou la revendication 4, caractérisé en ce que R1 est (E) $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}11)(\text{R}12)$, dans lequel R11 est H, et R12 est (C1-
 20 C6)alkyle.

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, et (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

7. Produit caractérisé en ce que R1 est choisi parmi $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}(\text{R}_4)$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{R}_4)$; dans lequel R11, R12 sont indépendamment sélectionnés parmi H, (C1-C6)alkyle; et en ce que R2 est un lactame de formule générale (III) suivante:



5

dans lequel :

- R9 est sélectionné dans le groupe constitué par H, $\text{COO}(\text{R}_{10})$, $\text{CONH}(\text{R}_{10})$, $\text{CO}(\text{R}_{10})$, R10, dans lequel chaque R10 est indépendamment choisi parmi - (C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R10 est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, - (C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle,

10



15

chacun des Rz est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, $\text{COO}(\text{R}_{10})$, $\text{CONH}(\text{R}_{10})$, $\text{CO}(\text{R}_{10})$, R10, dans lequel chaque R10 est indépendamment choisi parmi -(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R10 est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle;

20

- R90 et R91 sont chacun $-\text{CH}_2-$;

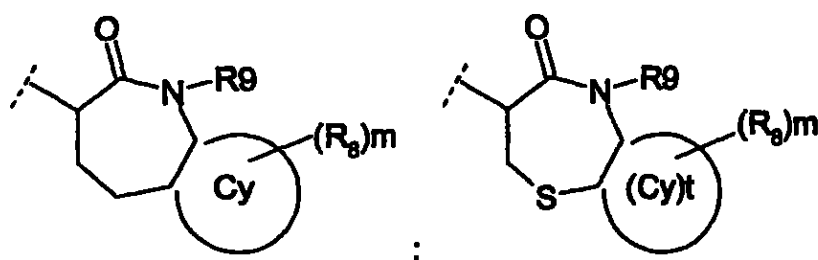
- q et r prennent chacun indépendamment une valeur sélectionnée parmi 0, 1, 2, 3, et 4;

- Cy est (i) une liaison ou (ii) un cycle aliphatique ou aromatique comprenant de 5 à 7 chaînons, et de 0 à 3 hétéroatomes indépendamment choisis parmi O, S, N ;

- t prend la valeur 0 ou 1 ;

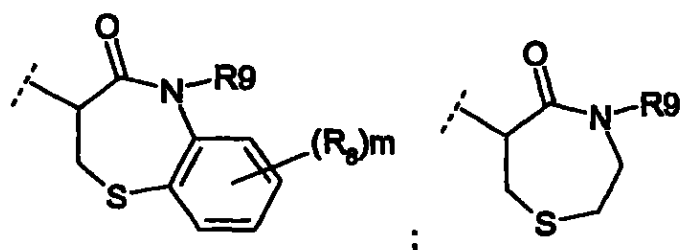
- 5 - R_{92} et R_{93} sont chacun choisis parmi C, CH, N, NH, O, et S, étant entendu que lorsque l'un de R_{92} et R_{93} est NH, O, ou S, alors $t = 0$.

8. Produit selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisé en ce que R2 est sélectionné dans le groupe constitué par:



- 10 dans lequel R9, Cy, t, R8 et m sont tels que définis à la revendication 2.

9. Produit selon la revendication 8, caractérisé en ce que R2 est sélectionné dans le groupe constitué par :

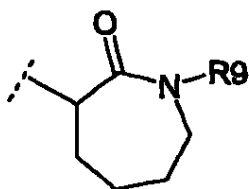


dans lequel :

- 15 - R9 est sélectionné dans le groupe formé par H, alkène, -(C1-C6)alkyle-phényle, -(C1-C6)alkyle-phényle halogéné, -(C1-C6)alkyle-phényle-O-alkyle, -(C1-C6)alkyle-pyridine, -(C1-C6)alkyle-pyridine halogéné, -(C1-C6)alkyle-naphtyl, -(C1-C6)alkyle-N(CH₃)₂ ;

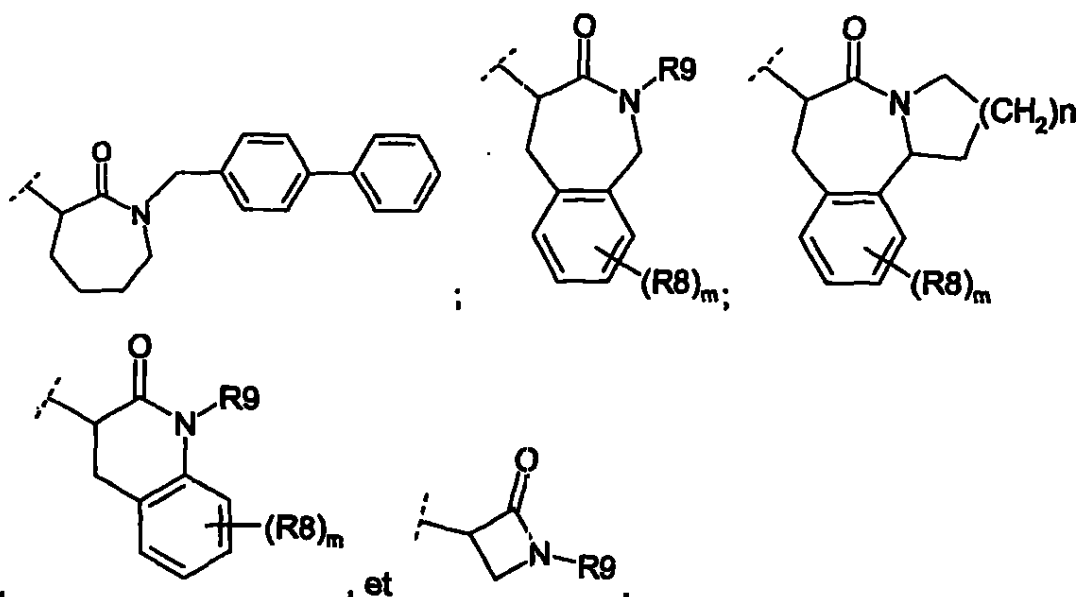
et R8 et m sont tels que définis à la revendication 2.

10. Produit selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisé en ce que R2 est sélectionné dans le groupe constitué par:



5 dans lequel R9 est un alkène ou un phényle substitué par 4 ou 5 substituants indépendamment choisis parmi R8 tel que défini à la revendication 2.

11. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce que R2 est sélectionné dans le groupe constitué par :



10 dans lequel :

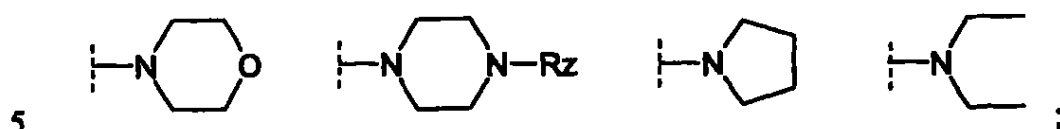
(i) m prend les valeurs 0, 1, 2, 3 ou 4 ;

(ii) n prend les valeurs 0, 1, 2 ou 3 ;

(iii) chacun des R8 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, N(R10)₂, NO₂, COO(R10), CONH(R10), O(R10),

15 R10, dans lequel chaque R10 est indépendamment choisi parmi H, -(C1-

C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R10 est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle,

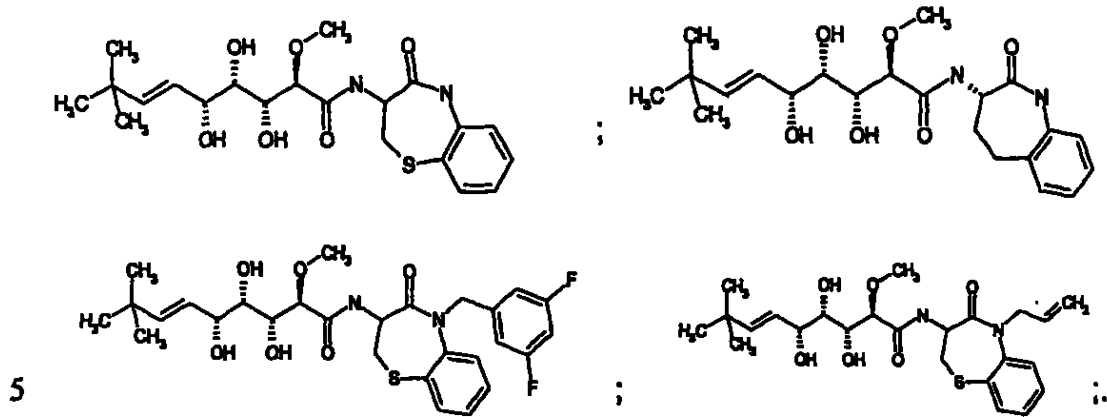


- (iv) chacun des R9, RY, est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, dans lequel chaque R10 est indépendamment choisi parmi -(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque
- 10 R10 est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle,

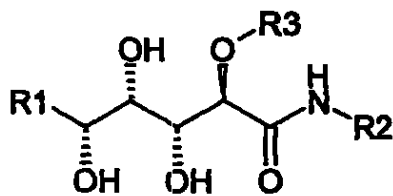


- (v) chacun des R_z est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, dans lequel chaque R10 est indépendamment choisi parmi -(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyle halogéné, -(C1-C4)alkyl-aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, dans lequel chaque R10 est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, -(C1-C4)alkyle, -O-(C1-C4)alkyle, -(C1-C4)alkyl-aryle, aryle, -(C1-C4)alkyl-hétéroaryle, -hétéroaryle.
- 15
- 20

12. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi:



13. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que la conformation absolue de la chaîne poly-hydroxylée est :



14. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes,
10 caractérisé en ce qu'il est sous forme :

- 1) non chirale, ou
- 2) racémique, ou
- 3) enrichie en un stéréo-isomère, ou
- 4) enrichie en un énantiomère ;

15 et en ce qu'il est éventuellement salifié.

15. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

16. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.

17. Utilisation selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación Internacional
1 Junio 2006 (01.06.2006)

PCT

(10) Número de publicación
internacional

WO 2006/056696 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 223/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) Número de solicitud Internacional:
PCT/FR2005/002932

(22) Fecha de presentación Internacional:
25 Noviembre 2005 (25.11.2005)

(26) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
0412845 29 Noviembre 2004 (29.11.2004) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue
Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
ZHANG, Jidong [FR/FR]; 10, rue des Frigos, F-75013
PARIS (FR). BHATNAGAR, Neerja [IN/US]; 17 Harvest
Drive, NESHANIC STATION, New Jersey 08853 (US).
RUXER, Jean-Marie [FR/FR]; 12 Esplanade de la
Manufacture, F-92130 ISSY LES MOULINEAUX (FR).

(74) Agente : ROUSSEAU, Plerick; Aventis Pharma S.A.,
Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165
Antony cedex (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

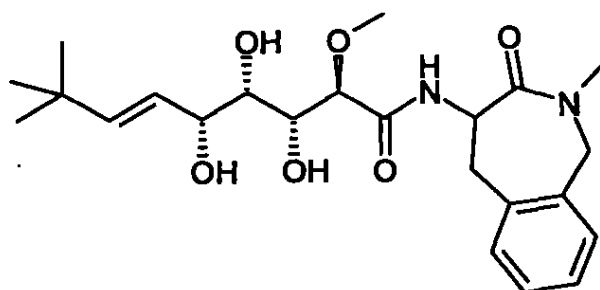
Publicada:

— Con informe de búsqueda internacional.

(88) Fecha de publicación del Informe de Búsqueda
Internacional:
31 de Agosto de 2006

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas"
que aparecen al comienzo de cada Índice regular del Boletín
PCT.

(54) Título: 2-ALCOXI-3,4,5-TRIHIDROXI-ALQUILAMIDAS, SU PREPARACIÓN, COMPOSICIONES QUE
LAS CONTIENEN Y SU UTILIZACIÓN



(I) (57) Resumen: 2-alcoxi-3,4,5-trihidroxi-
alquilamidas, su preparación, composiciones
que las contienen y su utilización. La presente
invención se refiere particularmente a 2-alcoxi-
3,4,5-trihidroxi-alquilamidas, su preparación,
composiciones que las contienen, y su
utilización como medicamento, en particular
como agentes anticancerosos.

WO 2006/056696 A3

2-ALCOXI-3,4,5-TRIHIDROXI-ALQUILAMIDAS. SU PREPARACIÓN,
COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN Y SU UTILIZACIÓN

La presente invención se refiere especialmente a 2-alcoxi-3,4,5-trihidroxi-
alquilamidas, su preparación, composiciones que las contienen y su
5 utilización como medicamento. Más especialmente, y según un primer
aspecto, la invención se refiere a 2-alcoxi-3,4,5-trihidroxi-alquilamidas útiles
como agentes anticancerosos.

Las 2-metoxi-3,4,5-trihidroxi-alquilamidas se han descrito en los documentos
de patente US 6239127, US 20010044433 A1, WO 01/85697, WO 00/29382,
10 US 4831135, EP 687673 y US 2002128474 A1. Estos documentos divulgan
esencialmente análogos y derivados de bengamida, un producto natural
aislado de una esponja marina, *Jaspis coriacea*.

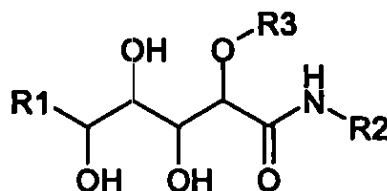
Estos mismos productos han sido descritos en la bibliografía científica: J.
Org. Chem. (1986), 51(23), 4494-7; J. Org. Chem. (2001), 66(5), 1733-41 ; J.
15 Med. Chem. 2001, 44, 3692-9.

Kinder et al, en J. Med. Chem. 2001, 44, 3692-9, presentan la actividad de
diferentes bengamidas. En este estudio, los autores explican que la
presencia de un éster lipófilo sobre la caprolactama es esencial para su
actividad anticancerosa *in vitro*, y que la N-sustitución de la lactama por un
20 metilo no tiene efecto sobre la actividad antes mencionada.

Sorprendentemente, se ha encontrado que es posible obtener productos que
tienen una actividad anticancerosa significativa modificando los sustituyentes
que lleva el nitrógeno de la caprolactama. También se han encontrado
productos con actividad anticancerosa significativa al modificar los
25 sustituyentes ubicados en los átomos de carbono de la caprolactama,
especialmente al sustituir los carbonos por un ciclo. Además, se ha
encontrado que es posible obtener productos cuya caprolactama ha sido

reemplazada por otro heterociclo, que sin embargo mantienen una actividad satisfactoria, con sustituyentes por lo demás idénticos.

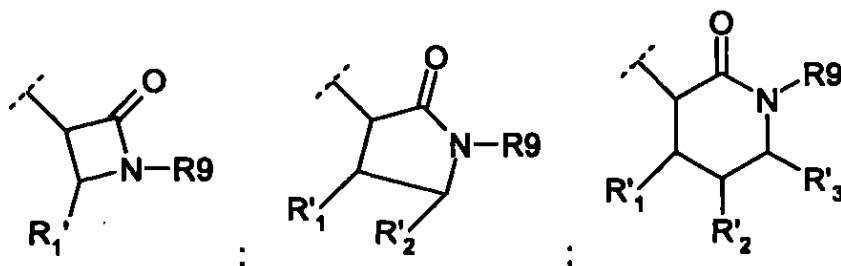
Estos productos responden a la fórmula (I) siguiente:



5 en la que:

(i) R1 se selecciona independientemente del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilenos, heterocicloalquileno, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroaralquilo, arilalquileno, heteroarilalquileno, -C(R4)=N-O(R5), en el que R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, -alquilo(C1-C6), -alquil(C1-C6)-arilo, -alquil(C1-C6)-heteroarilo,

(ii) R2 se selecciona independientemente del grupo constituido por:



- R9 se selecciona del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), O(R10), R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre un par de electrones no enlazantes, H, -alquilo, -alquileno, -alquinilo, -alquilo halogenado, -alquil-arilo, -alquil-heteroarilo, -alquil-arilo-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente elegido entre

OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo, -N(CH₃)₂, -NH₂, -CONH₂,

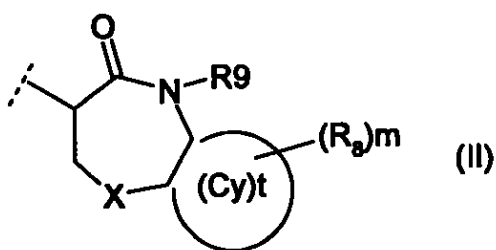


- 5 cada uno de los Rz se selecciona independientemente del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo;
- 10

y R'₁, R'₂, y R'₃ se seleccionan independientemente entre H, R9 o unidos entre sí y con R9 pueden formar un ciclo alifático o aromático que comprende de 5 a 7 miembros, y de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre O, S, N.

- 15 (iii) R3 se selecciona del grupo constituido por -alquilo(C1-C6), -alquil(C1-C6)-arilo, -alquil(C1-C6)-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -arilalquilenos, -heteroarilalquilenos.

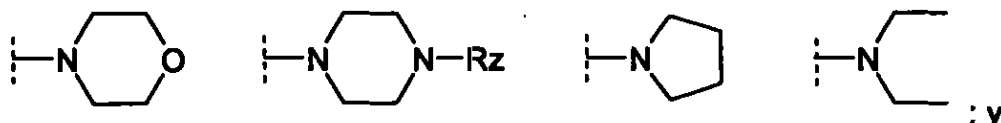
R2 se elige, preferentemente, entre los heterociclos de fórmula general (II) siguiente:



20

en la que:

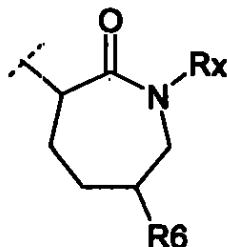
- R9 se selecciona del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), O(R10), R10;
- X se selecciona entre CH₂, O, S, SO, SO₂, NO, N(Ry) en el que Ry se selecciona independientemente del grupo constituido por R9;
- 5 - Cy es (i) un enlace o (ii) un ciclo alifático o aromático que comprende 5 a 7 miembros y 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre O, S y N;
- t tiene el valor 0 o 1;
- cada R8 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, F, Cl, Br, N(R10)₂, NO₂, CN, COO(R10), CONH(R10), O(R10), R10 y m toma
10 los valores 0, 1, 2, 3, o 4;
- cada R10 se selecciona independientemente entre un par de electrones no enlazantes, H, -alquilo, -alquileno, -alquinilo, -alquilo halogenado, -alquil-arilo, -alquil-heteroarilo, -alquil-aril-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo, en
15 el que cada R10 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
seleccionado entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -
alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo, -N(CH₃)₂, -
NH₂, -CONH₂,



- 20 cada uno de los R_z se selecciona independientemente del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo; arilo, -
25 alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo;

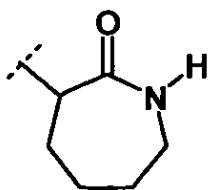
con la condición de que:

- 1) cuando R3 es metilo y R1 es $\text{CH}=\text{C}(\text{R4})(\text{R5})$, siendo R4 = H y R5 = alquilo C1-C4, entonces R2 no es:



- 5 en la que Rx se elige entre H, alquilo, cicloalquilo, acilo, y en la que R6 se elige entre H, OH, OCO-G, OCO-G-O-G-alquilo, donde G se elige entre alquilo, alquileno, arilo, heteroarilo;

- 2) cuando R2 es .



, entonces R1 no es:

- 10 (i) 3,3-dimetilbutenilo,

- (ii) 3-metilbut-1-enilo;

- 3) cuando R3 es metilo, X es $-\text{CH}_2-$, t es 0, y R1 es $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, entonces R9 no es $-(\text{CH}_2)$ -fenilo, $-(\text{CH}_2)$ -piridina, $-\text{alquil}(\text{C1-C6})-\text{OH}$;

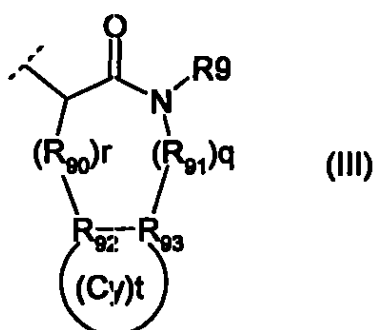
- 4) cuando R3 es metilo, X es $-\text{CH}_2-$, t es 0, y R9 es H, entonces R1 no es $-\text{CH}=\text{CH}$ -fenilo, $-\text{CH}=\text{CH}$ -ciclohexano, $-\text{CH}=\text{CH}$ -alquilo, $-\text{ciclopropano}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{fenilo}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{ciclohexeno}$.

Ventajosamente, R1 se puede seleccionar entre $-\text{CH}=\text{C}(\text{R11})(\text{R12})$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}(\text{R4})$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{R4})$; en el que R11, R12 se seleccionan independientemente

entre H, alquilo(C1-C6); y R2 puede ser una lactama. Más especialmente, R1 es $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$, en el que R11 es H, y R12 es alquilo (C1-C6). Muy preferentemente, R1 se elige entre (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

5 Un sustituyente R3 preferido es un metilo.

Otros productos de acuerdo con la presente invención se caracterizan porque R1 se selecciona entre $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}(\text{R}_4)$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{R}_4)$; en el que R11, R12 se seleccionan independientemente entre H, alquilo(C1-C6); y
10 porque R2 es una lactama de fórmula general (III) siguiente:



en la que:

- R9 se selecciona del grupo constituido por H, $\text{COO}(\text{R}_{10})$, $\text{CONH}(\text{R}_{10})$, $\text{CO}(\text{R}_{10})$, R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre -
15 alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo,

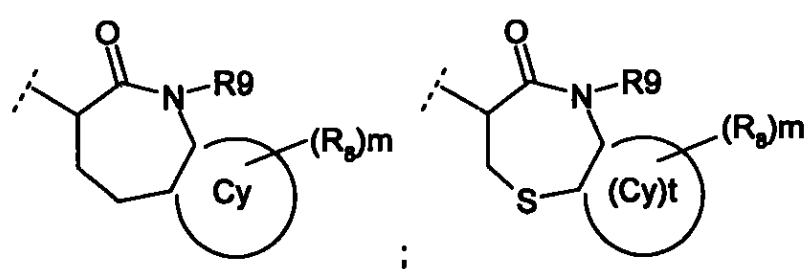


20 cada uno de los Rz se selecciona independientemente del grupo constituido por H, $\text{COO}(\text{R}_{10})$, $\text{CONH}(\text{R}_{10})$, $\text{CO}(\text{R}_{10})$, R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4)

halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo;

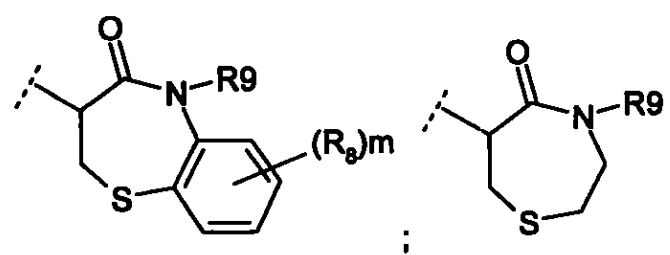
- 5 - R₉₀ y R₉₁ son cada uno -CH₂-;
- q y r tienen, cada uno independientemente, un valor seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- Cy es (i) un enlace o (ii) un ciclo alifático o aromático que comprende 5 a 7 miembros y 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre O, S y N;
- 10 - t tiene el valor 0 o 1;
- R₉₂ y R₉₃ se eligen cada uno entre C, CH, N, NH, O, y S, entendiéndose que cuando uno de R₉₂ y R₉₃ es NH, O, o S, entonces t = 0.

Un sustituyente R2 preferido puede seleccionarse del grupo constituido por:



- 15 en las cuales R9, Cy, t, R8 y m son tal como se definen en la reivindicación 2.

Un sustituyente R2 más preferido se selecciona del grupo constituido por:

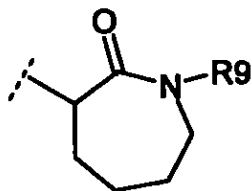


en la que:

- R9 se selecciona del grupo formado por H, alqueno, -alquil(C1-C6)-fenilo, -alquil(C1-C6)-fenilo halogenado, -alquil(C1-C6)-fenil-O-alquilo, -alquil(C1-
- 20

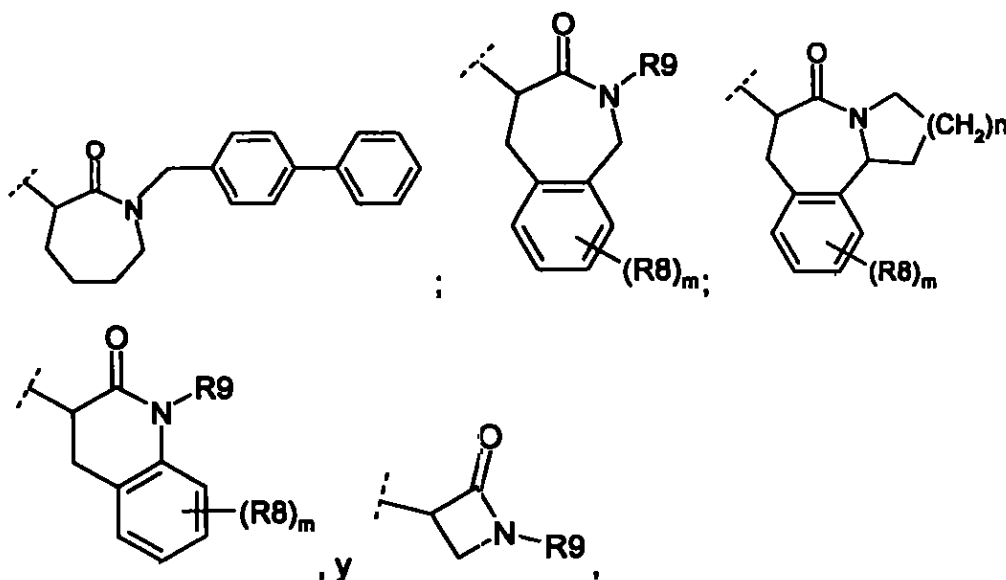
C6)-piridina, -alquil(C1-C6)-piridina halogenado, -alquil(C1-C6)-naftilo, -alquil(C1-C6)-N(CH₃)₂, y R₈ y m son tal como se definen en la reivindicación 2.

Los productos de acuerdo con la presente invención se caracterizan porque
5 R₂ se selecciona del grupo constituido por:



en las cuales R₉ es un alqueno o un fenilo sustituido con 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R₈ tal como se define en la reivindicación 2.

10 Un grupo de otros sustituyentes R₂ más preferidos pueden seleccionarse del grupo constituido por:



en las que:

15 (i) m tiene los valores 0, 1, 2, 3 o 4;

(ii) n tiene los valores 0, 1, 2 o 3;

- (iii) cada uno de los R₈ se selecciona independientemente del grupo constituido por H, F, Cl, Br, N(R₁₀)₂, NO₂, COO(R₁₀), CONH(R₁₀), O(R₁₀), R₁₀, en el que cada R₁₀ se selecciona independientemente entre H, -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R₁₀ está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo,



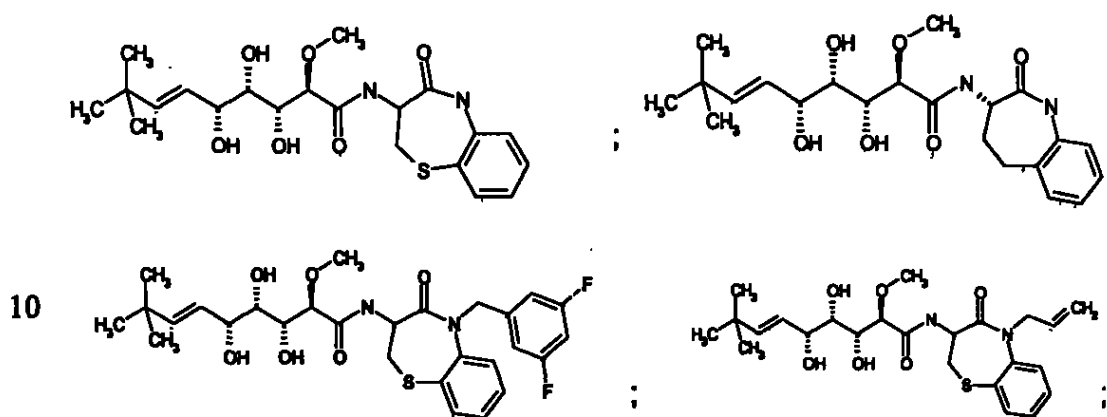
- (iv) cada uno de los R₉, R_y, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, COO(R₁₀), CONH(R₁₀), CO(R₁₀), R₁₀, en el que cada R₁₀ se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R₁₀ está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo,



- (v) cada uno de los R_z, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, COO(R₁₀), CONH(R₁₀), CO(R₁₀), R₁₀, en el que cada R₁₀ se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R₁₀ está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo,

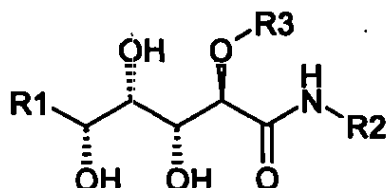
Estos sustituyentes R2 más preferidos podrían estar ventajosamente sustituidos con aminas, y estas aminas podrían estar ventajosamente salificadas.

De manera preferida, la invención se refiere a los productos ejemplificados en las tablas 1 y 2. Productos ventajosamente realizados según la presente invención son:



Los productos según la presente invención pueden existir en forma de bases, sales de adición de ácidos, solvatos, hidratos, o profármacos.

Los productos de acuerdo con la invención tendrían preferentemente una cadena polihidroxilica cuya configuración absoluta es:



Los productos según la invención pueden estar en forma no quiral, o racémica, o enriquecida en un estereoisómero, o enriquecida en un enantiómero; y opcionalmente pueden estar salificados.

Un producto de acuerdo con la invención se podrá utilizar para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular un cáncer.

La presente invención se refiere también a la composiciones terapéuticas que contienen un compuesto según la invención, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica se puede presentar en forma sólida,
5 líquida o de liposomas.

Entre las composiciones sólidas se pueden citar polvos, cápsulas y comprimidos. Entre las formas orales también se pueden incluir las formas sólidas protegidas con respecto al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidas particularmente por
10 soportes minerales como fosfatos y carbonatos, o soportes orgánicos como lactosa, celulosas, almidón o polímeros. Las formas líquidas están constituidas de disoluciones, suspensiones o dispersiones. Contienen como soporte dispersivo bien agua, bien un disolvente orgánico (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos y disolventes o agentes
15 complejantes y disolventes.

Las formas líquidas serán preferentemente inyectables y, por ello, tendrán una formulación aceptable para tal utilización.

Las vías de administración por inyección aceptables incluyen las vías intravenosa, intra-peritoneal, intramuscular y subcutánea, siendo preferida la
20 vía intravenosa.

La dosis administrada de los compuestos de la invención será adaptada por el médico en función de la vía de administración del paciente y del estado de éste último.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o
25 mezclados con otros compuestos anticancerosos. Entre las posibles asociaciones se pueden citar:

- los agentes alquilantes y particularmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucil, busulfán, tiotepa, prednimustina, carmustina,

lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazina y hexametilmelamina

- los derivados del platino como, en particular, cisplatino, carboplatino u oxaliplatino

5 ◦ los agentes antibióticos como, particularmente, bleomicina, mitomicina y dactinomicina

- los agentes antimicrotubulares como, en particular, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxoides (paclitaxel y docetaxel)

10 ◦ las antraciclinas como, en particular, doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona y losoxantrona

- topoisomerasas de los grupos I y II tales como etoposido, teniposido, amsacrina, irinotecan, topotecan y topotecan

- fluoropirimidinas tales como el 5-fluorouracilo, UFT, floxuridina

15 ◦ análogos de citidina tales como la 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina

- análogos de adenosina tales como la pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina

- metotrexato y ácido fólico

20 ◦ las enzimas y diversos compuestos tales como L-asparaginasa, hidroxiurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina así como las hormonas estrógenas, y andrógenas

- los agentes antivasculares tales como los derivados de combretastatina o de colchicina y sus profármacos.

También es posible asociar radioterapia a los compuestos de la presente invención. Estos tratamientos se pueden administrar de manera simultánea, separada o secuencial. El tratamiento será adaptado por el médico en función de la enfermedad que haya que tratar.

5 Definiciones

El término «halógeno» hace referencia a un elemento seleccionado entre F, Cl, Br, y I.

El término «alquilo» hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los
10 sustituyentes metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etil-butilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo
15 son ejemplos de sustituyente alquilo.

El término «alquilenio» hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado, que tiene una o varias insaturaciones, y tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes etilenilo, 1-metiletilenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, Z-1-metilprop-1-enilo, E-1-metilprop-1-enilo, Z-1,2-dimetil-prop-
20 1-enilo, E-1,2-dimetilprop-1-enilo, but-1,3-dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-1,3-dienilo, E-2-metilbut-1,3-dienilo, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enilo, undec-1-enilo y undec-10-enilo son ejemplos de sustituyente alquilenio.

El término «alquinilo» hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene al menos dos insaturaciones portadas por un par de
25 átomos de carbono vecinales, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; y but-1-inilo son ejemplos de sustituyente alquinilo.

El término «arilo» hace referencia a un sustituyente aromático mono- o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los sustituyentes fenilo, naft-1-ilo; naft-2-ilo; antracen-9-ilo; 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo; y 1,2,3,4-
30 tetrahidronaft-6-ilo son ejemplos de sustituyente arilo.

El término «heteroarilo» hace referencia a un sustituyente heteroaromático mono- o policíclico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Los sustituyentes pirrol-1-ilo; pirrol-2-ilo; pirrol-3-ilo; furilo; tienilo; imidazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; 1,2,4-triazolilo; 5 oxadiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; piridilo; pirimidilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; bencimidazolilo; azaindolilo; quinoleilo; isoquinoleilo; carbazolilo; y acridilo son ejemplos de sustituyente heteroarilo.

El término «heteroátomo» hace referencia aquí a un átomo al menos 10 divalente, distinto de carbono. N; O; S; y Se son ejemplos de heteroátomo.

El término «cicloalquilo» hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; 15 ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; cicloheptilo; biciclo[2.2.1]heptilo; ciclooctilo; biciclo[2.2.2]octilo; adamantilo; y perhidronaftilo son ejemplos de sustituyente cicloalquilo.

El término «heterocíclico» hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Con preferencia, el sustituyente 20 hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y contendrá 4 o 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos.

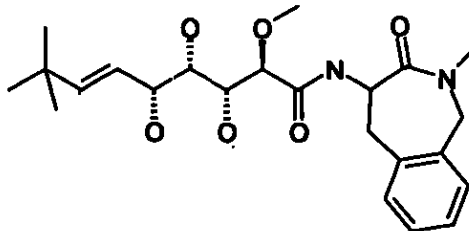
Las ventajas de la invención se ilustrarán más particularmente mediante los siguientes ejemplos:

25 Abreviaturas:

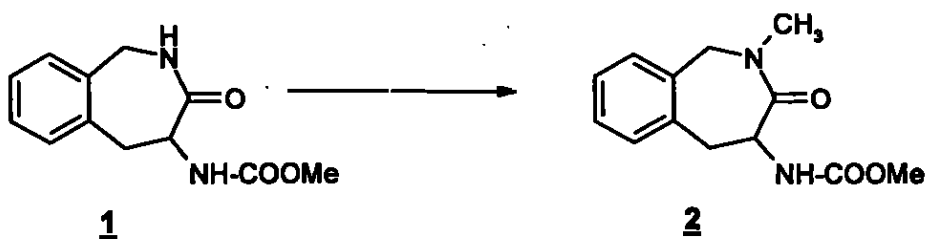
Ac acetato; Bn bencilo; °C grados Celsius; cat. catalizador; CCF 30 cromatografía en capa fina; CCP cromatografía en columna preparativa; cm centímetros; δ desplazamiento químico; d doblete; dd doblete de dobletes; DMF dimetilformamida; DMSO-d⁶ dimetilsulfóxido deuterado; dt doblete de tripletes; eq. equivalentes; ES+/- electropulverización (modos

positivo/negativo); Et etilo; g gramo; h horas; Hz hertzios; C_{160} constante de inhibición hasta 50% de actividad; iPr isopropilo; d días; J constante de acoplamiento; LCMS cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas; m multiplete; Me metilo; mg miligramos; MHz megahertzios; mL mililitros; μ L microlitros; mm milímetros; μ m micrómetros; mmol milimoles; mn minutos; N mol.L⁻¹; PF punto de fusión; Ph fenilo; ppm partes por millón; q cuádruplete; Rdtto rendimiento; Rf factor de retención; RMN ¹H resonancia magnética nuclear de protón; s singlete; sa singlete ancho; t triplete; TA temperatura ambiente; tBu terc-butilo; TFA ácido trifluoroacético; THF tetrahidrofurano; t_R tiempo de retención; U.V. ultravioleta; V volt.

Ejemplo 1: N-(2-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-4-il)-(E)- (2R,3R,4S,5R,-)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



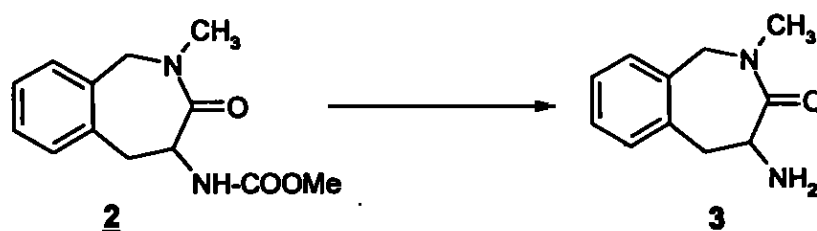
a) Etapa 1: preparación de (2-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-4-il)-carbamato de metilo **2**



Una solución de 176 mg (0,75 mmol) de producto **1** ((3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1-H-2-benzazepin-4-il)carbamato de metilo, que se puede preparar según WO 02/057257 y donde el contenido de la descripción se incorpora aquí por referencia), en una mezcla de 2 mL de THF seco y 2 mL de DMF seca, se añade gota a gota a temperatura ambiente a una suspensión de 36

mg (0,9 mmol) de dispersión al 60% de NaH en aceite, suspendida en 2 mL de THF anhidro, en atmósfera inerte. Al terminar la adición, se añaden 159 mg (1,5 eq.) de yoduro de metilo. A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añaden 10 ml de una solución saturada de cloruro de amonio al tiempo que se enfría el medio de reacción en un baño de hielo. La mezcla se extrae con 10 ml de acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 10 ml de solución saturada de NaCl 2 veces, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. El residuo oleoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 90/10 v/v. Se obtienen 82 mg (44%) del producto 2 deseado en forma de aceite. (CCF: Rf = 0,7 diclorometano/metanol 90/10). RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,85-3,05 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,45-3,60 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,83 (d, 1H), 5,15-5,25 (m, 2H), 6,13 (dl, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H).

b) Etapa 2: Preparación de 4-Amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona(3)



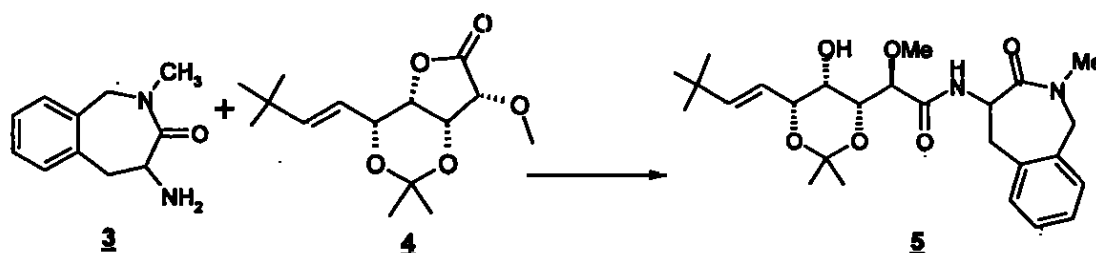
Se añaden 0,6 mL de yoduro de trimetilsililo a una solución de 203 mg (0,93 mmol) de producto 2 en 10 mL de diclorometano, y después la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y añadir 50 mL de acetato de etilo, la fase orgánica se extrae con 2 x 25 mL de una solución de ácido clorhídrico 1N. Las fases acuosas se reúnen, enfrían y después se alcalinizan por adición de hidróxido de sodio 5N. A continuación, las fases acuosas básicas se saturan con NaCl, y después se extraen con 25 mL de acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a presión reducida para producir un residuo oleoso. Este último se

cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 90/10. Se obtienen 100 mg (57%) del producto **3** deseado en forma de aceite.

CCF: Rf: 0,2 (diclorometano/metanol 90/10).

- 5 RMN H1 (CDCl3): δ (ppm) 2,35 (s a, 2H), 2,95-3,15 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,35-3,45 (dd, 1H), 3,77-3,87 (d, 1H), 4,45-4,55 (d ancho., 1H), 5,15-5,25 (d, 1H), 7,05-7,27 (m, 4H).

- c) Etapa 3: preparación de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-2-metoxi-N-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-4-il)-acetamida (**5**)
- 10



- Una mezcla de 25 mg (0,13 mmol) del producto **3**, 22 mg (0,13 mmol) de 2-etilhexanoato de sodio y 25 mg (0,088 mmol) de lactona **4** (que se puede preparar siguiendo el procedimiento descrito en J. Med. Chem, 2001, 44, 3692-3699, a partir de la γ -lactona del ácido α -glucoheptónico, y cuyo contenido se incorpora aquí por referencia) en 2 mL de THF se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se continúa hasta la desaparición de la amina **3** (aproximadamente 92 horas), cuya presencia se vigila por CCF (diclorometano/metanol 90/10 v/v). Después de añadir 20 mL de acetato de etilo, la fase orgánica se lava con 20 mL de una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego los disolventes se evaporan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 97,5/2,5 v/v) para producir una resina. Esta última se disuelve en 20 mL de CH₂Cl₂, se lava con 15 mL de NaOH 1N, 15 mL de una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a
- 15
- 20
- 25

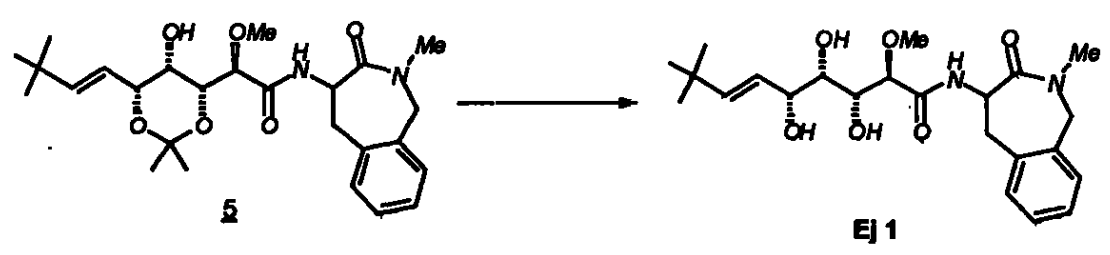
presión reducida para dar 24 mg (59%) del producto deseado **5** en forma de una resina (2 diastereoisómeros).

ES +/-: 475(+)=(M+H)(+); 949(+)=(2M+H)(+)

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,02 (m, 9H); 1,46 (m, 6H); 2,80 - 3,10 (m, 4H);

5 3,45 - 4,55 (m, 9H); 5,20 - 5,90 (m, 4H); 7,05 - 8,10 (m, 5H).

d) Etapa 4: preparación de N-(2-Metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-4-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (Ejemplo 1)

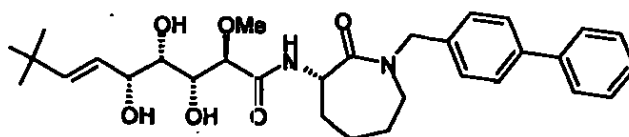


En un matraz provisto de agitación magnética, se introducen sucesivamente a 0°C, 24 mg (50μmol) del producto **5**, y después 2 mL de una mezcla fría de ácido trifluoroacético/tetrahidrofurano/agua 1,6/1,6/1,0 v/v/v). Esta mezcla se mantiene a 0°C hasta la desaparición del producto de partida en CCF (1 hora), (diclorometano/metanol 90/10 v/v). Se evapora el disolvente a presión reducida, y se añaden 2 mL de metanol al residuo, que de nuevo se evapora a presión reducida. Se repite una segunda vez esta última etapa y el residuo se disuelve en 5mL de agua en un volumen mínimo de metanol (0,5 mL). La solución se liofiliza dando, cuantitativamente el producto deseado **Ejemplo 1** en forma de espuma.

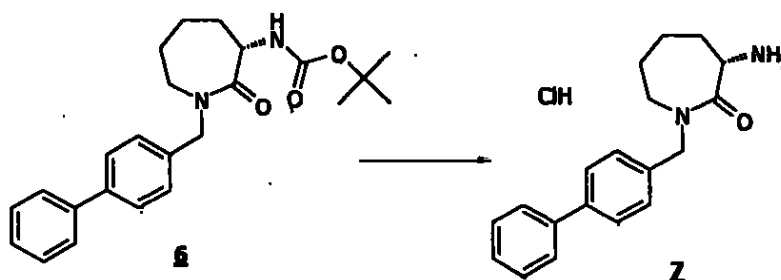
ES +/-: 435(+)=(M+H)(+); 869(+)=(2M+H)(+); 417(+)=(M+H)(+)-H₂O

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,05 (m, 9H); 2,95 - 3,10 (m, 4H); 3,45 - 3,90 (m, 8H); 4,27 (m, 1H); 5,25 (d ancho, J = 16,0 Hz, 1H); 5,35 - 5,50 (m, 2H); 5,85 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,05 - 7,30 (m, 4H); 8,08 (d ancho, J = 6,0 Hz, 1H);

Ejemplo 2: N-[(S)-1-(bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-perhidro-azepin-3-il]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida

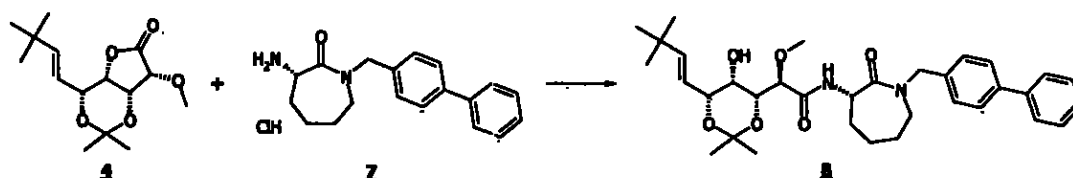


a) Etapa 1: Preparación del Hidrocloruro de (S)-3-Amino-1-(bifenil-4-ilmetil)-perhidro-azepin-2-ona (**7**)



- 5 A un matraz de 25 mL agitado, con atmósfera inerte y sumergido en un baño de hielo, se añaden sucesivamente 6,5 mL de una solución de HCl en AcOEt (5,5 N) a 0°C, y 2,00 g de **6** (que puede prepararse siguiendo el procedimiento descrito en WO 2001068655, y cuyo contenido se incorpora aquí como referencia). Se deja que la solución alcance la TA con agitación
- 10 durante 3 h. La evaporación del disolvente conduce a 1,93 g de espuma blanca, que se tritura en 10 mL de Et₂O. El sólido que ha precipitado, se separa por filtración. Sin embargo, es muy higroscópico por lo que debe recuperarse con MeOH y después evaporarse hasta sequedad. Se recogen 1,666 g de producto **7** (Rdto = 99 %).
- 15 CCF (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,16
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8,2 (s, 2H, NH₂); 7,65 (m, 4H); 7,46 (m, 2H); 7,36 (m, 3H); 4,78 (d, 1H); 4,50 (d, 1H); 4,36 (d, 1H); 3,63 (d, 1H); 3,32 (d, 1H); 1,96 a 1,14 (m, 6H)
 LCMS (ES⁺, 50 V) : t_R = 2,64 mn | m/z = 589⁺ (2M+H⁺); 295⁺ (M+H⁺); 167⁺ (PhBn⁺)
- 20

b) Etapa 2: Preparación de (R)-N-[(S)-1-(Bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-perhidro-azepin-3-il]-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**8**)

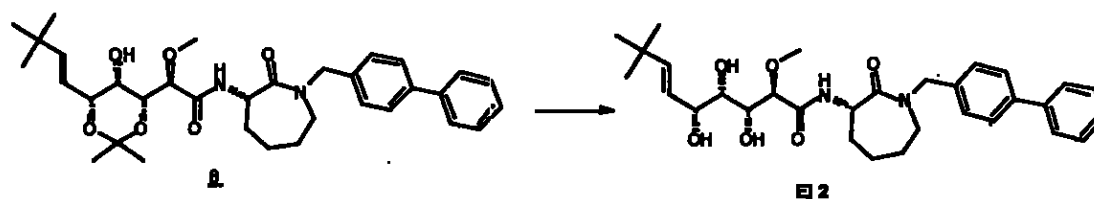


En un matraz de 20 mL con agitación y bajo atmósfera de argón se introducen sucesivamente 34,81 mg de **4** (0,122 mmol), 50,67 mg de **7** (0,153 mmol), 41,31 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,249 mmol), y 2 mL de THF. La agitación se mantiene 22 h a TA. El día siguiente, se introducen 20,09 mg de **7** (0,061 mmol) y 10,54 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,063 mmol) en el medio de reacción. Al cabo de 3 días, se añaden 20 mL de AcOEt al medio de reacción, que seguidamente se lava sucesivamente con 20 mL de una solución de NaOH (0,1 N), 20 mL de agua y 20 mL de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. El producto bruto se purifica por CCP con una mezcla de AcOEt 70 / Heptano 30 ($R_f = 0,23$). Se recogen 64,43 g de producto **8** (Rdto = 91 %).

LCMS (ESI⁺, 50 V) : $t_R = 4,59$ mn | $m/z = 1157^+$ ($2M+H^+$); 579^+ ($M+H^+$); 521^+ ($M+H^+[(H_3C)_2CO]$); 1201 ($2MH+HCOOH$); 623 ($MH+HCOOH$).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,74 (d, 1H); 7,58 (t, 4H); 7,45 (t, 2H); 7,36 (m, 1H); 7,33 (m, 2H); 5,80 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz); 5,55 (dd, 1H); 4,29 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,72 (d, 1H); 3,51 (s, 3H); 3,28 (m, 2H); 2,11 (m, 2H); 1,63 (m, 1H); 1,47 (m, 2H); 1,50 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,43 (m, 2H); 1,04 (s, 9H)

c) Etapa 3: Preparación de N-[(S)-1-(Bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-perhidro-azepin-3-il]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (Ejemplo 2)



Una mezcla de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF y 0,4 mL de agua a 0°C se

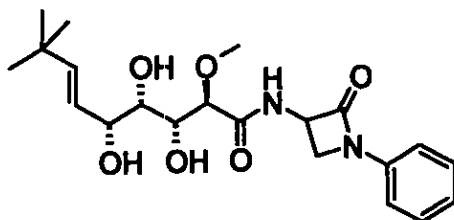
introduce en un matraz de 30 mL que contiene 59,79 mg de **8** (0,103 mmol) y que también está enfriado a 0°C. Entonces el matraz se mantiene agitado a 0°C y bajo atmósfera de argón durante 2 h ½. La mezcla de reacción se filtra a través de millipore, y a continuación los disolventes se evaporan a vacío a 0°C, y después el producto se liofiliza en 10 mL de agua pura y 0,5 mL de MeOH. Se recogen 50,75 mg de producto **Ejemplo 2** (Rdto = 91 %).

CCF (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,16

LCMS (ES+/-, 30 V) : t_R = 4,13 mn | m/z = 1077⁺ (2M+H⁺); 539⁺ (M+H⁺); 521⁺ (M+H⁺H₂O); 1121 (2MH+HCOOH); 583 (MH+HCOOH)

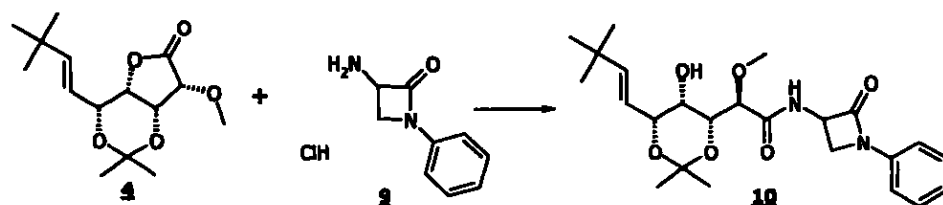
10

Ejemplo 3: N-(2-Oxo-1-fenil-azetidin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-2-metoxi-N-(2-oxo-1-fenil-azetidin-3-il)-acetamida (**10**)

15



20

En un matraz de 20 mL con agitación y bajo atmósfera de argón se introducen sucesivamente 25,39 mg de **4** (0,089 mmol), 44,36 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,267 mmol), 27,37 mg de **9** (0,150 mmol) (que se puede preparar según el documento US 6031094 y cuyo contenido se incorpora aquí por referencia) y 2 mL de THF. La agitación se mantiene durante 3 d. a TA. Se añaden 20 mL de AcOEt al medio de reacción que seguidamente se lava con 10 mL de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. El producto

25

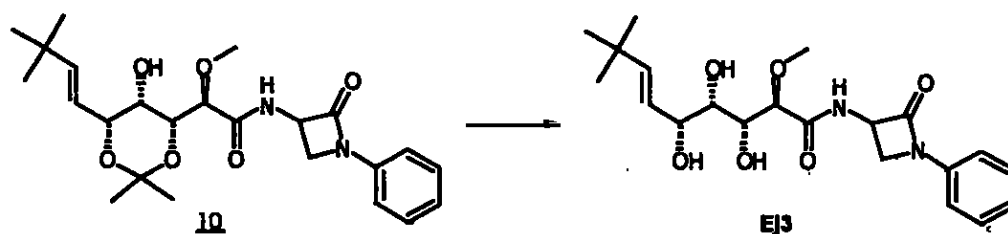
bruto se purifica por CCP con una mezcla de CH_2Cl_2 93 / MeOH 7 ($R_f = 0,21$). Se recogen 30,57 mg de producto **10** (Rdto = 80 %).

CCF (CH_2Cl_2 97 / MeOH 3) : $R_f = 0,07$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 7,37 & 7,16 (m, 5H); 5,81 (d, 1H); 5,54 (dd, 1H); 5,22 (t, 0,5H); 5,11 (t, 0,5H); 4,30 (d, 1H); 4,13 (t, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,54 (d, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,05 (s, 9H)

LCMS (ES, 30 V) : $t_R = 3,72$ mn | $m/z = 491$ (MH+HCOOH).

- 10 b) Etapa 2: N-(2-Oxo-1-fenil-azetidin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (Ej3)



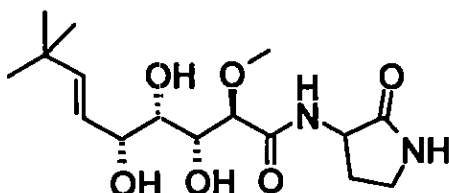
- 15 En un matraz provisto de agitación magnética, se introducen sucesivamente 0,466mL de THF, 38,7mg (86,66 μ mol) del producto **10**, y después 0,932mL de HCl (1N). Al cabo de 50min, la mezcla de reacción se lleva a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre 2 placas de sílice preparativas (20x20 cm, e = 0,5mm, Merck), eluyente : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (96/4). Se recogen 14 mg (40%) de producto Ej3.

- 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : mezcla de isómeros 50% -50% : δ (ppm) 1,04 y 1,05 (2s, 9H); 3,55 y 3,56 (2s, 3H); de 3,51 a 3,71 (m, 2H); de 3,81 a 3,91 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 5,09 y 5,19 (2m, 1H); 5,44 (dd, $J = 7,5$ y $16,5$ Hz, 1H) ; 5,86 (d ancho, $J = 16,5$ Hz, 1H); 7,16 (m, 1H); 7,37 (m, 4H); 7,54 (t ancho, $J = 8,5$ Hz, 1H).

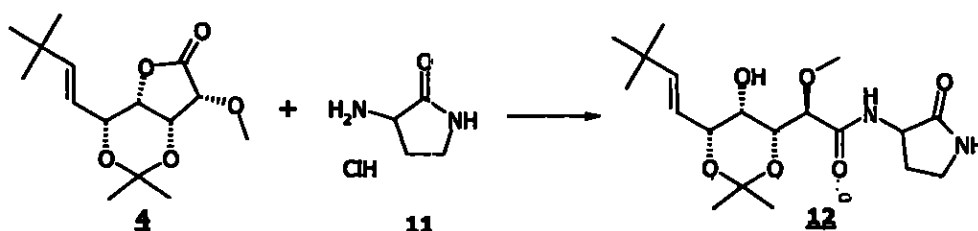
ES: $m/z=405$ (M-H) $^-$

25

Ejemplo 4: N-(2-Oxo-pirrolidin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-2-metoxi-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida (**12**)



5

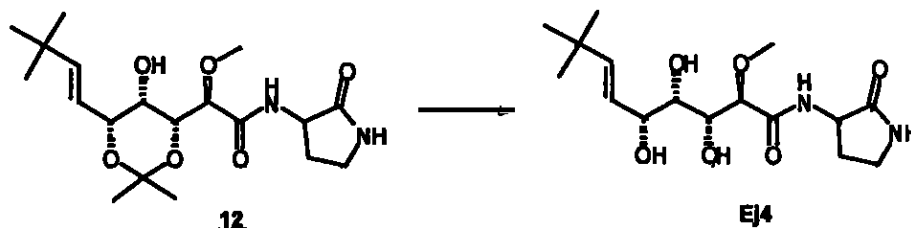
En un matraz de 20 mL con agitación y bajo atmósfera de argón se introducen sucesivamente 25,40 mg de **4** (0,089 mmol), 47,77 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,287 mmol), 18,49 mg de **11** (que se puede preparar según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1961,26, 1482-7 cuyo contenido se incorpora aquí por referencia) (0,135 mmol), y 2 mL de THF. La agitación se mantiene 4 d. a TA. Se añaden 20 mL de AcOEt al medio de reacción, que seguidamente se lava sucesivamente con 20 mL de una solución de NaOH (0,1 N), 20 mL de agua y 20 mL de una solución saturada de NaCl. Como el producto se solubiliza visiblemente en la fase acuosa, esta última se extrae dos veces con una mezcla de 50 mL de CH₂Cl₂ y 5 mL de MeOH. Las 3 fases orgánicas se reagrupan, secan y filtran, y después se evaporan a sequedad. El producto bruto se purifica por CCP con una mezcla de CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7. Se recogen 27,11 mg de producto **12** (Rdto = 79 %).

20 CCF (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,21

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,08 (d, 0,3H); 6,88 (d, 0,7H); 5,78 (d, 1H); 5,67 (m, 1H); 5,55 (dd, 1H); 4,40 (t, 1H); 4,26 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,93 (d, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 2,84 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,03 (s, 9H)

LCMS (ES⁺, 30 V) : t_R = 2,84 mn | m/z = 769⁺ (2M+H⁺); 385⁺ (M+H⁺); 327⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 813 (2MH+HCOOH); 429 (MH+HCOOH)

b) Etapa 2: Preparación de N-(2-Oxo-pirrolidin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (Ej4)



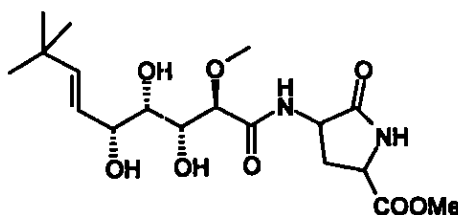
Una mezcla de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF y 0,4 mL de agua a 0°C se introduce en un matraz de 30 mL que contiene 24,37 mg de 12 (0,063 mmol) y que también está enfriado a 0°C. Entonces el matraz se mantiene agitado a 0°C y bajo atmósfera de argón durante 40 min. A continuación los disolventes se evaporan a vacío a 0°C, y después el producto se liofiliza en 10 mL de agua pura. Se recogen 22,67 mg de producto Ej4 (Rdto = 96 %).

CCF (AcOEt 80 / EtOH 15 / H₂O 5) : R_f = 0,20

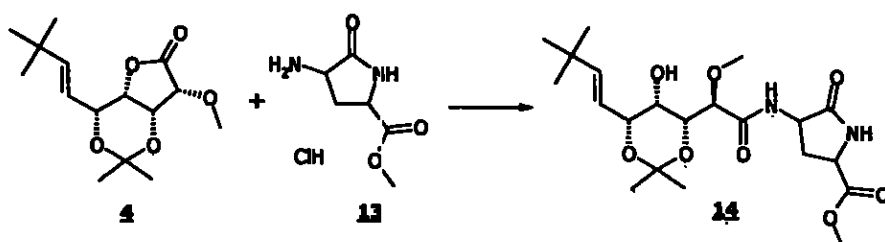
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,29 (m, 1H); 5,85 (d, 1H, J = 16 Hz); 5,43 (dd, 1H); 4,47 (m, 1H); 4,25 (dd, 1H); 3,88 (t, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 2,73 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,03 (s, 9H)

LCMS (ES⁺, 30 V) : t_R = 1,96 mn | m/z = 689⁺ (2M+H⁺); 345⁺ (M+H⁺); 327⁺ (M+H⁺H₂O); 309⁺ (M+H⁺2H₂O); 291⁺ (M+H⁺3H₂O); 733 (2MH+HCOOH); 389 (MH+HCOOH).

Ejemplo 5: 5-Oxo-4-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enoilamino)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo



a) Etapa 1: preparación de 4-((R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-2-metoxi-acetilamino)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxilato de metilo (**14**)

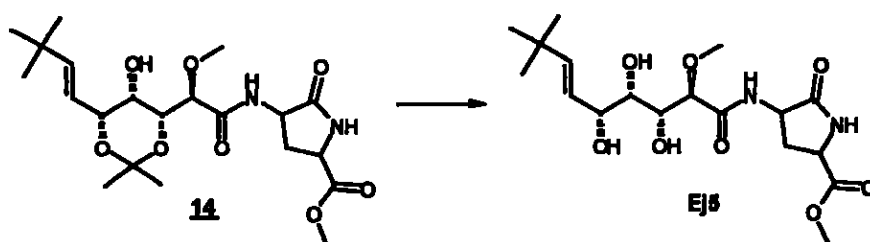


- 5 En un matraz de 5 mL con agitación se introducen sucesivamente 43,88 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,264 mmol), 25,00 mg de **4** (0,088 mmol), 25,69 mg de **13** (que se puede preparar según el procedimiento descrito en US4428960, y cuyo contenido se incorpora aquí por referencia) (0,132 mmol), y 2 mL de THF. La agitación se mantiene 6 d. a TA. Se añaden 0,4 mL de DMF y después se mantiene la agitación durante 5 d. a 40°C. Se añaden 20 mL de AcOEt a la mezcla de reacción que a continuación se lava con 10 mL de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. El producto bruto se purifica por CCP con una mezcla de CH₂Cl₂ 95 / MeOH 5. Se recogen 28,07 mg de producto **14** (Rdto = 72 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,07 & 6,70 (d, 1H); 5,78 (d, 1H); 5,52 (dd, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,27 (dd, 1H); 4,27 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,80 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,15 (m, 1H); 1,93 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,03 (s, 9H)

- 20 LCMS (ES+/, 30 V) : t_R = 2,98 mn | m/z = 885⁺ (2M+H⁺); 443⁺ (M+H⁺); 385⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 929 (2MH+HCOOH); 487 (MH+HCOOH).

b) Etapa 2: Preparación de 5-Oxo-4-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enoilamino)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo (Ej5)



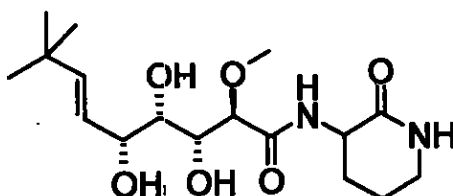
Una mezcla de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF y 0,4 mL de agua a 0°C se introduce en un matraz de 30 mL que contiene 26,70 mg de **14** (0,055 mmol) y que también está enfriado a 0°C. Entonces el matraz se mantiene agitado a 0°C y bajo atmósfera de argón durante 40 min. A continuación los disolventes se evaporan a vacío a 0°C, y después el producto se liofiliza en 10 mL de agua pura. Se recogen 23,20 mg de producto **EJ5** (Rdto = 95 %).

CCF (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,36 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 5,42 (dd, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,87 (dd, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,63 (t, 1H); 3,50 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,03 (s, 9H)

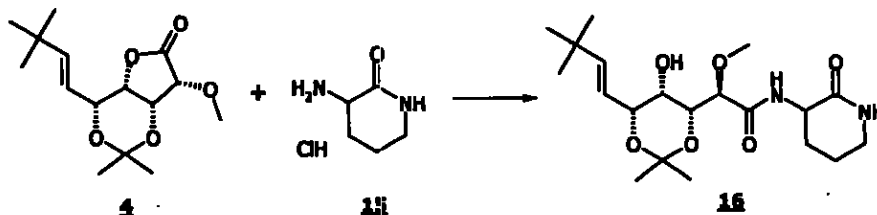
LCMS (ES⁺, 30 V) : t_R = 2,26 mn | m/z = 1207⁺ (3M+H⁺); 805⁺ (2M+H⁺); 403⁺ (M+H⁺); 385⁺ (M+H⁺H₂O); 367⁺ (M+H⁺2H₂O); 349⁺ (M+H⁺3H₂O); 849 (2MH+HCOOH); 803 (2MH); 447 (MH+HCOOH).

Ejemplo 6: N-(2-oxo-piperidin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-2-metoxi-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-acetamida

16



En un matraz de 20 mL con agitación y bajo atmósfera de argón se introducen sucesivamente 24,64 mg de **4** (0,087 mmol), 41,05 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,247 mmol), 20,16 mg de **15** (que se puede preparar

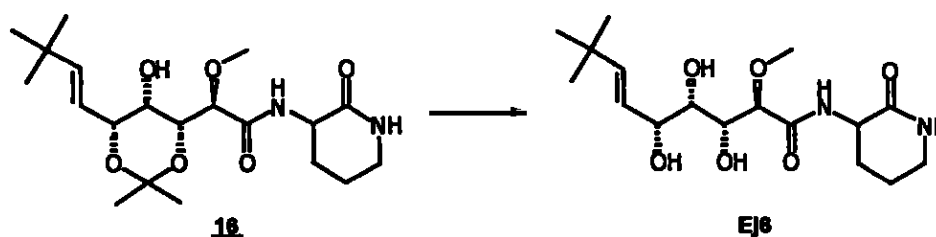
según el procedimiento descrito en WO 2002081480, y cuyo contenido se incorpora aquí por referencia) (0,134 mmol), y 2 mL de THF. La agitación se mantiene 4 d. a TA. Se añaden 20 mL de AcOEt al medio de reacción, que seguidamente se lava sucesivamente con 20 mL de una solución de NaOH (0,1 N), 20 mL de agua y 20 mL de una solución saturada de NaCl. Como el producto se solubiliza visiblemente en la fase acuosa, esta última se extrae dos veces con una mezcla de 50 mL de CH₂Cl₂ y 5 mL de MeOH. Las 3 fases orgánicas se reagrupan, secan y filtran, y después se evaporan a sequedad. El producto bruto se purifica por CCP con una mezcla de CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7. Se recogen 28,49 mg de producto **16** (Rdto = 83 %).

CCF (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,28

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,11 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 5,67 (m, 1H); 5,48 (dd, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,02 (d, 1H); 3,80 (d, 1H); 3,50 (s, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,47 (s, 6H); 1,02 (s, 9H)

LCMS (ES+, 30 V) : t_R = 2,92 min | m/z = 797⁺ (2M+H⁺); 399⁺ (M+H⁺); 341⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 841 (2MH+HCOOH); 443 (MH+HCOOH)

b) Etapa 2: Preparación de N-(2-Oxo-piperidin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej6**)



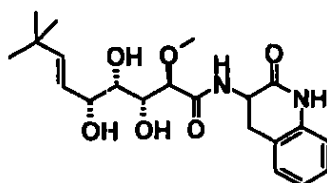
Una mezcla de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF y 0,4 mL de agua a 0°C se introduce en un matraz de 30 mL que contiene 26,29 mg de **16** (0,066 mmol) y que también está enfriado a 0°C. Entonces el matraz se mantiene agitado a 0°C y bajo atmósfera de argón durante 40 min. A continuación los disolventes se evaporan a vacío a 0°C, y después el producto se liofiliza en 10 mL de agua pura. Se recogen 24,56 mg de producto **Ej6** (Rdto = 96 %).

CCF (AcOEt 80 / EtOH 15 / H₂O 5) : R_f = 0,22

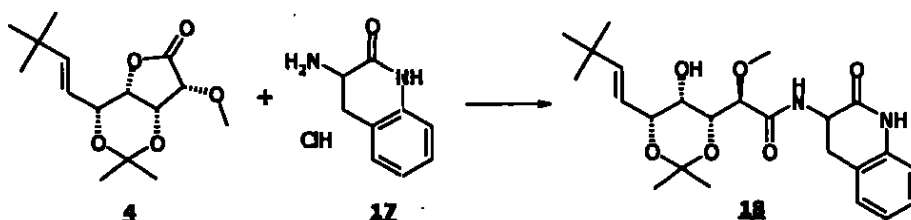
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 7,44 (d, 1H); 6,12 (m, 1H); 5,84 (d, 1H, $J = 16$ Hz); 5,43 (dd, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,25 (dd, 1H); 3,88 (dd, 1H); 3,82 (d, 1H); 3,65 (dd, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,38 (m, 2H); 2,48 (m, 1H); 1,95 (m, 2H); 1,70 (m, 1H); 1,03 (s, 9H)

- 5 LCMS (ES+/, 30 V) : $t_R = 2,22$ mn | $m/z = 717^+$ ($2M+H^+$); 359^+ ($M+H^+$); 341^+ ($M+H^+H_2O$); 323^+ ($M+H^+2H_2O$); 305^+ ($M+H^+3H_2O$); 761 ($2MH+HCOOH$); 403 ($MH+HCOOH$).

- 10 **Ejemplo 7:** N-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



- a) Etapa 1: preparación de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]]-2-metoxi-N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-il)-acetamida (**18**)



15

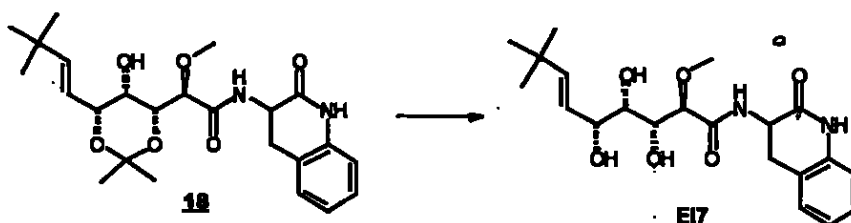
- En un matraz de 5 mL con agitación se introducen sucesivamente 43,88 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,264 mmol), 25,00 mg de **4** (0,088 mmol), 26,22 mg de **17** (0,132 mmol) (que se puede preparar según el procedimiento descrito en J. Med. Chem 1986, 29(12) 2427-32, y cuyo contenido se incorpora aquí por referencia) y 2 mL de THF. La agitación se mantiene 6 d. a TA. Se añaden 0,4 mL de DMF y después se mantiene la agitación durante 5 d. a 40°C. Se añaden 20 mL de AcOEt a la mezcla de reacción que a continuación se lava con 10 mL de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. El producto
- 20

bruto se purifica por CCP con una mezcla de CH_2Cl_2 95 / MeOH 5. Se recogen 36,60 g de producto **18** (Rdto = 93 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 7,19 a 6,79 (4H); 5,77 (d, 1H); 5,54 (m, 1H); 4,66 (m, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,11 (t, 1H); 3,94 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,48 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 1,05 (s, 9H)

LCMS (ES+/, 30 V) : t_R = 3,63 mn | m/z = 893⁺ (2M+H⁺); 447⁺ (M+H⁺); 389⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 937 (2MH+HCOOH); 491 (MH+HCOOH).

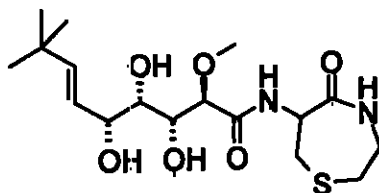
b) Etapa 2: Preparación de N-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej7**)



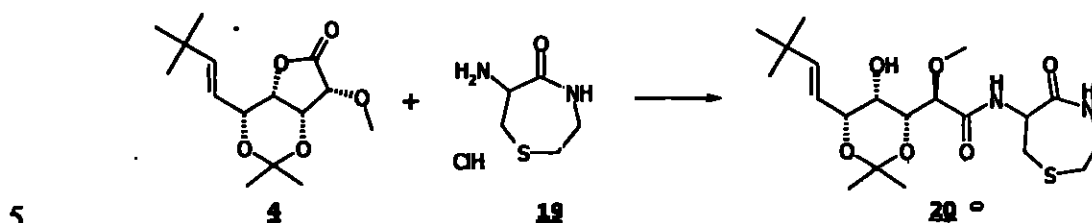
En un matraz provisto de agitación magnética, se introducen sucesivamente 0,714mL de THF, 35,7mg (80 μ mol) del producto **18**, y después 0,357mL de HCl (1N). Al cabo de 2h, la mezcla de reacción se enfría (baño de hielo/agua), se neutraliza con 0,260mL de NaOH (2N), se satura con NaCl, y después se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre 2 placas de sílice preparativas (20x20 cm, e = 0,5mm, Merck), eluyente : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10). Se recogen 16 mg (49%) de producto **Ej7**.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), mezcla de isómeros 60%-40%, δ (ppm) = 1,02 y 1,04 (2s, 9H); de 2,88 a 3,60 (m, 7H); 3,68 (m, 1H); de 3,81 a 3,93 (m, 2H); de 4,11 a 4,41 (m, 2H); 4,67 (m, 1H); 5,43 (m, 1H); 5,84 (m, 1H); 6,83 (m, 1H); 7,04 (m, 1H); de 7,15 a 7,25 (m, 2H); 7,75 (m ancho, 1H); de 7,98 a 8,29 (m; ancho, 1H).

Ejemplo 8: N-(5-Oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-2-metoxi-N-(5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-acetamida (**20**)



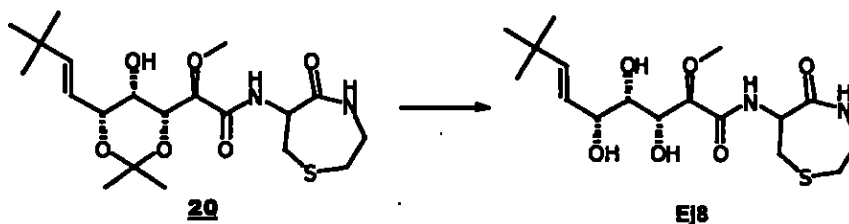
En un matraz de 20 mL con agitación y bajo atmósfera de argón se introducen sucesivamente 25,39 mg de **4** (0,089 mmol), 44,36 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,267 mmol), 27,37 mg de **19** (que se puede preparar según el procedimiento descrito en WO 2000005246, y cuyo contenido se incorpora aquí por referencia) (0,150 mmol), y 2 mL de THF. La agitación se mantiene 3 d. a TA. Se añaden 20 mL de AcOEt al medio de reacción, que seguidamente se lava sucesivamente con 20 mL de una solución de NaOH (0,1 N), 20 mL de agua y 20 mL de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. El producto bruto se purifica por CCP con una mezcla de CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7. Se recogen 30,57 g de producto **20** (Rdto = 80 %).

CCF (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,33

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,93 (d, 0,5H); 7,68 (d, 0,5H); 6,03 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 5,56 (m, 1H); 5,00 (m, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,10 (d, 1H); 3,94 (d, 1H); 3,71 (m, 2H); 3,57 (m, 1H); 3,53 (s, 3H); 2,80 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 1,49 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,04 (s, 9H)

LCMS (ES⁺/, 30 V) : t_R = 3,25 mn | m/z = 861⁺ (2M+H⁺); 431⁺ (M+H⁺); 373⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 475 (MH+HCOOH).

b) Etapa 2: Preparación de N-(5-Oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (Ej8)



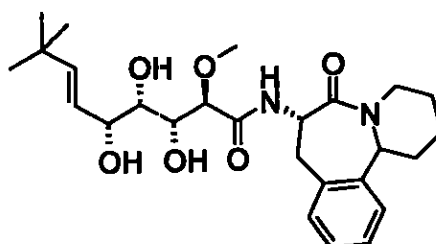
Una mezcla de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF y 0,4 mL de agua a 0°C se introduce en un matraz de 30 mL que contiene 26,70 mg de 20 (0,062 mmol) y que también está enfriado a 0°C. Entonces el matraz se mantiene agitado a 0°C y bajo atmósfera de argón durante 40 min. A continuación los disolventes se evaporan a vacío a 0°C, y después el producto se liofiliza en 10 mL de agua pura. Se recogen 25,75 g de producto Ej8 (Rdto = 94 %).

10 CCF (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,23

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8,12 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 5,43 (dd, 1H); 4,96 (m, 1H); 4,22 (t, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 3,74 (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 2,77 (m, 2H); 1,02 (s, 9H)

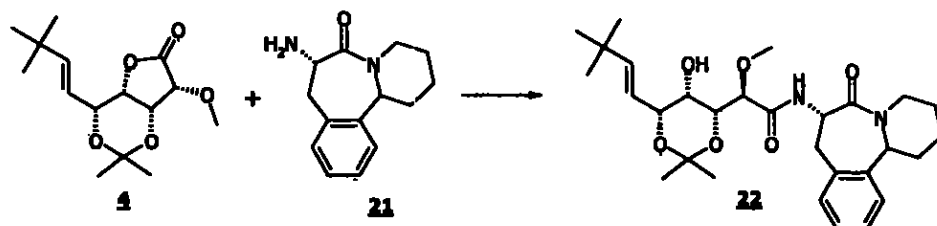
15 LCMS (ES+/-, 30 V) : t_R = 2,56 mn | m/z = 1171⁺ (3M+H⁺); 781⁺ (2M+H⁺); 391⁺ (M+H⁺); 373⁺ (M+H⁺H₂O); 355⁺ (M+H⁺2H₂O); 337⁺ (M+H⁺3H₂O); 1215 (3MH+HCOOH); 825 (2MH+HCOOH); 435 (MH+HCOOH).

Ejemplo 9: N-((7S,12bR)-6-Oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-pirido[2,1-a][2]benzazepin-7-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



20

a) Etapa 1: Preparación de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-2-metoxi-N-((7S,12bR)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-pirido[2,1-a][2]benzazepin-7-il)-acetamida (22)



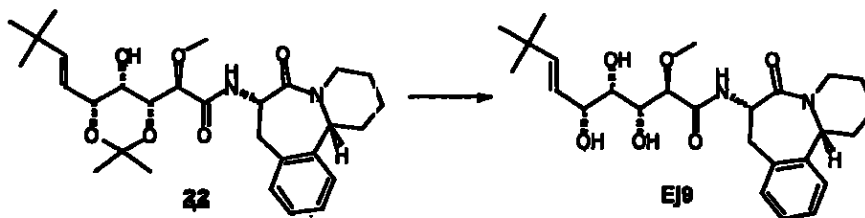
En un matraz de 30 mL con agitación y en atmósfera inerte (por ejemplo argón, nitrógeno, o cualquier otro gas noble aceptable) se introducen sucesivamente 28,15 mg de **4** (0,099 mmol), 28,24 mg de **21** (que se puede preparar según el procedimiento descrito en WO 9404531, y cuyo contenido se incorpora aquí por referencia) (0,123 mmol), 18,44 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,111 mmol), y 2 mL de THF. La agitación se mantiene 3 h a TA. Luego se introducen 11,86 mg de **21** (0,051 mmol) y 9,80 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,059 mmol) en el medio de reacción. Al día siguiente, se añaden 20 mL de AcOEt al medio de reacción, que seguidamente se lava sucesivamente con 20 mL de una solución de NaOH (0,1 N), 20 mL de agua y 20 mL de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. El producto bruto se purifica por CCP con una mezcla de AcOEt 70 / Heptano 30. Se recogen 43,53 g de producto **22** (Rdto = 85 %).

CCF (CH₂Cl₂ 95 / MeOH 5) : R_f = 0,32

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,60 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,11 (dt, 2H); 6,98 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 5,55 (dt, 1H); 5,45 (dd, 1H); 5,25 (t, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,86 (d, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,44 (s, 3H); 2,60 a 1,53 (m, 8H); 1,44 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 0,96 (s, 9H)

LCMS (ES⁺/, 50 V) : t_R = 4,16 mn | m/z = 1051⁺ (2M+Na⁺); 1029⁺ (2M+H⁺); 515⁺ (M+H⁺); 457⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 1073 (2MH+HCOOH); 559 (MH+HCOOH)

b) Etapa 2: Preparación de N-((7S,12bR)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-7-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (Ej9)

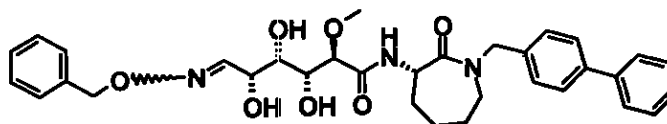


Una mezcla de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF y 0,4 mL de agua a 0°C se introduce en un matraz de 30 mL que contiene 40,46 mg de **22** (0,079 mmol) y que también está enfriado a 0°C. Entonces el matraz se mantiene agitado a 0°C y bajo atmósfera de argón durante 1 h. La mezcla de reacción se filtra a través de millipore, y a continuación los disolventes se evaporan a vacío a 0°C, y después el producto se licfiliza en 10 mL de agua pura y 0,5 mL de MeOH. Se recogen 33,69 g de producto Ej9 (Rdto = 90 %).

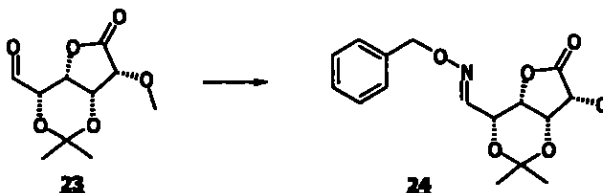
CCF (CH₂Cl₂ 90 / MeOH 10) : R_f = 0,22

LCMS (ES⁺/, 30 V) : t_R = 3,61 mn | m/z = 949⁺ (2M+H⁺); 475⁺ (M+H⁺); 457⁺ (M+H⁺H₂O); 993 (2MH+HCOOH); 519 (MH+HCOOH).

Ejemplo 10: N-[(S)-1-(bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-perhidro-azepin-3-il]-
(2R,3R,4S,5S)-6-benciloximino-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-hexilamida



a) Etapa 1: Preparación de O-bencil-oxima de (4S,7R)-7-Metoxi-2,2-dimetil-6-oxo-tetrahydro-furo[3,2-d]-1,3-dioxan-4-carbaldehído (**24**)



En un matraz de 100 mL con agitación y en atmósfera inerte, se introducen sucesivamente 110 mg de hidrocioruro de O-bencilhidroxilamina (0,689 mmol), 144,6 mg de **23** (0,628 mmol) (que se puede preparar según el procedimiento descrito en J. Med. Chem, 2001, 44, 3692-3699, a partir de la γ -lactona del ácido α -glucoheptonico, y cuyo contenido se incorpora aquí por

referencia), 11,5 mL de CH_2Cl_2 , 56,2 μL de piridina (0,689 mmol), y 6 gotas de agua. La agitación se mantiene durante 17 h a TA. La solución se diluye por adición de 11,5 mL de CH_2Cl_2 , se lava con 23 mL de una solución saturada de NaCl, se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad.

- 5 Se recogen 215 mg de producto bruto de color amarillo. El producto bruto se purifica por CCP con una mezcla de AcOEt 50 / Heptano 50 ($R_f = 0,26$ & 0,14). Se recogen 64,7 mg de un 1^{er} isómero 24, que se obtiene como un sólido amarillo ($R_{\text{dto}} = 31\%$). Se recogen 67,8 mg del 2^o isómero, que queda en forma de aceite ($R_{\text{dto}} = 32\%$).

- 10 CCF (AcOEt 80 / EtOH 15 / H_2O 5) : $R_f = 0,28$

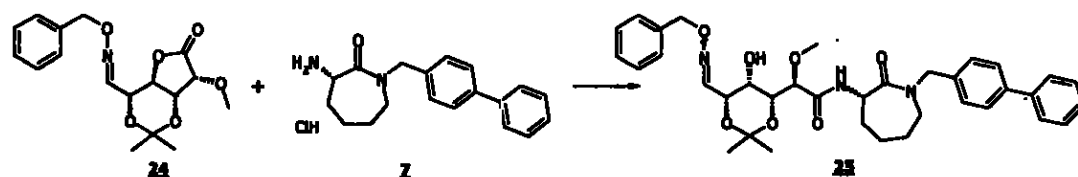
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

- isómero (E): δ (ppm) = 7,56 (d, 1H, $J = 7$ Hz); 7,37 (m, 5H); 5,13 (s, 2H); 4,71 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,50 (s, 3H)

- 15 - isómero (Z) : δ (ppm) = 7,37 (m, 5H, Ph); 6,84 (d, 1H, $J = 4$ Hz, 6); 5,22 (m, 1H, 5); 5,15 (s, 2H, OCH_2Ph); 4,75 (m, 1H, 3); 4,46 (m, 1H, 4); 4,10 (m, 1H, 2); 3,68 (s, 3H, OCH_3); 1,57 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,55 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$);
LCMS (ES+/, 50 V) : $t_R = 3,42$ mn | $m/z = 671^+$ ($2\text{M}+\text{H}^+$); 336^+ ($\text{M}+\text{H}^+$); 278^+ ($\text{M}+\text{H}^+[(\text{H}_3\text{C})_2\text{CO}]$); 91^+ (Bn^+); 715 ($2\text{MH}+\text{HCOOH}$); 380 ($\text{MH}+\text{HCOOH}$)

20

b) Etapa 2: Preparación de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-(Benciloximino-metil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-N-[(S)-1-(bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-perhidro-azepin-3-il]-2-metoxi-acetamida (25)



- 25 En un matraz de 10 mL con agitación y bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 35,45 mg de 24 (0,086 mmol), 28,94 mg de 7 (0,119 mmol), 29,45 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,177 mmol), y 1 mL de THF. La agitación se mantiene 20 h a TA. Se añaden 10 mL de AcOEt al medio de reacción, que seguidamente se lava sucesivamente con 10 mL de

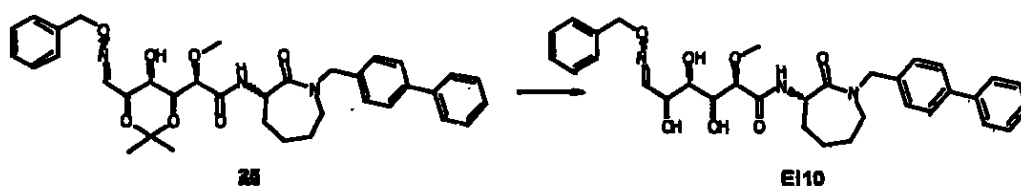
una solución de NaOH (0,1 N), 10 mL de agua y 10 mL de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. El producto bruto se purifica por CCP con una mezcla de AcOEt 70 / Heptano 30. Se recogen 52,1 g de producto **25** (Rdto = 96 %).

5 CCF (CH₂Cl₂ 97 / MeOH 3) : R_f = 0,12

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7,86 (d, 0,33H, isómero (Z)); 7,81 (d, 0,67H, isómero (E)); 7,57 (d, 0,67H, isómero (E)); 6,79 (d, 0,33H, isómero (Z)); 5,13 (s, 2×0,33H, isómero (Z)); 5,10 (s, 2×0,67H, isómero (E)); 5,03 (m, 0,33, isómero (Z)); 4,81 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,47 (m, 0,67H, isómero (E)); 4,18 (m, 0,67H, isómero (E)); 4,16 (d, 0,33H, isómero (Z)); 4,04 (m, 0,33H, isómero (Z)); 3,87 (d, 0,33H, 2, isómero (Z)); 3,83 (d, 0,67H, 2, isómero (E)); 3,74 (m, 0,67H, isómero (E)); 3,50 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,48 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,35 (m, 1H)

15 LCMS (ES⁺, 50 V) : t_R = 4,41 mn | m/z = 1281⁺ (2M+Na⁺); 1259⁺ (2M+H⁺); 630⁺ (M+H⁺); 572⁺ (M+H⁺[(H₃C)₂CO]);

c) Etapa 3: Preparación de N-[(S)-1-(bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-perhidro-azepin-3-il]-(2R,3R,4S,5R)-6-(benciloximino-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-hexilamida (Ej10)



20

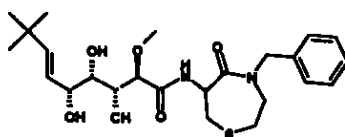
Una mezcla de 0,6 mL de TFA, 0,6 mL de THF y 0,4 mL de agua a 0°C se introduce en un matraz de 20 mL que contiene 49,27 mg de **25** (0,078 mmol) y que también está enfriado a 0°C. El matraz se mantiene entonces con agitación y bajo atmósfera de argón a 0°C durante 3 h, y después se retira el

25 baño de hielo. Al cabo de 2 h, los disolventes se evaporan a presión reducida a 0°C, y después el producto se liofiliza en 10 mL de agua pura y 2 gotas de MeOH. El producto bruto se purifica por CCP con una mezcla de CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7 (R_f = 0,30). Se recogen 15,19 mg de producto Ej10 (Rdto = 31 %).

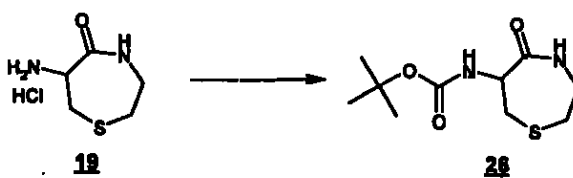
CCF (CH₂Cl₂ 93 / MeOH 7) : R_f = 0,30

LCMS (ES+/-, 30 V) : t_R = 4,14 mn | m/z = 1179⁺ (2M+H⁺); 590⁺ (M+H⁺); 1223 (2MH+HCOOH); 634 (MH+HCOOH).

Ejemplo 11: N-(4-bencil-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de (5-Oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-carbarnato de tert-butilo (**26**)



10

En un matraz agitado de tres bocas y 100 ml de capacidad, con refrigerante y en atmósfera de argón, se ponen 1,5 g de **19** (8,21 mmol) en 20 mL de cloroformo. Se añaden de una vez, 2,54 mL de trietilamina (18,07 mmol) y el conjunto se pone en un baño de hielo. A continuación se inyectan de una vez 1,79 g de dicarbonato de di-terc-butilo (8,21 mmol) en 25 mL de cloroformo procurando mantener la temperatura por debajo de 5°C. Se mantiene la agitación durante 2h 30mn y después se añaden 45 mL de CH₂Cl₂ y se lava tres veces con 50 mL de agua. La fase acuosa se extrae con 40mL de CH₂Cl₂ y después las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se llevan a sequedad. Se recogen 1,814 g de sólido blanco **26** (Rdto = 64 %).

20

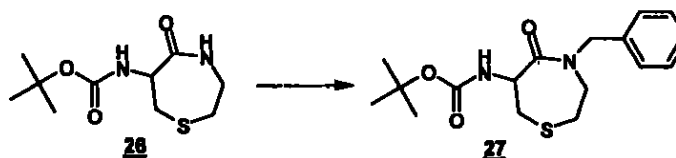
CCM (AcOEt 80/ciclohexano 20): R_f = 0,33

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8,03 (m, 1H); 6,54 (d, 1H); 4,48 (m, 1H); 3,48 (m, 2H); 2,6 (m, 4H); 1,37 (s, 9H).

25

LCMS (ES+/-, 30 V) : m/z = 493⁺ (2M+H) ; 247⁺ (M+H) ; 146⁺ (M+H-tBuOCO); 245⁻ (M-H).

b) Etapa 2: Preparación de (4-Bencil-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-carbamato de tert-butilo (**27**)



5

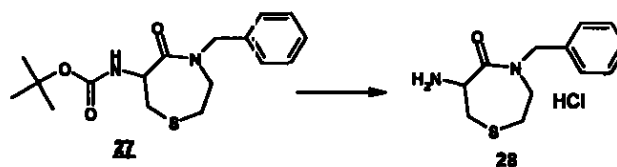
En un matraz de 50 mL, con agitación y atmósfera de argón, se ponen 448 mg de **26** (1,82 mmol), 67,2 mg de yoduro de tetrabutilamonio (182 μ mol), 216 μ L de bromuro de bencilo (1,82 mmol) y 112 mg de hidróxido de potasio (2 mmol) en 18 mL de THF. La suspensión blanca, obtenida, se mantiene con agitación durante 4 días a TA. Se añaden 20 mL de AcOEt al medio de reacción y después la fase orgánica se lava 3 veces con 20 mL de agua. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora. Se recuperan 663 mg de producto bruto que se cromatografía sobre sílice con una mezcla de heptano 80/AcOEt 20. Se recogen 417 mg de producto **27** (Rdto = 68 %).

15 CCM (Heptano 80/AcOEt 20): Rf = 0,25

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 7,3 (m, 5H); 6,78 (d, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,74 y 4,38 (dd, 2H); 3,8 y 3,6 (m, 2H); 2,6 (m, 4H); 1,39 (s, 9H).

LCMS (ES+/-, 30 V) : m/z = 673⁺ (2M+H) ; 337⁺ (M+H) ; 236⁺ (M+H-tBuOCO); 246⁺ (M+H-Bn) ; 335⁻ (M-H).

20 c) Etapa 3: Preparación de hidrocloreto de 6-Amino-4-bencil-perhidro-1,4-tiazepin-5-ona (**28**)

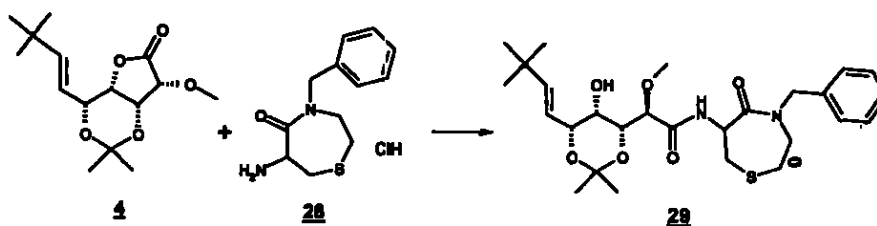


25 Se ponen 405 mg de **28** (1,22 mmol) en 1 mL de AcOEt y se añaden 28 mL de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita toda una noche a TA en argón. A continuación, los disolventes se evaporan y se secan a vacío. Se obtienen 327mg de amina **28** en forma de hidrocloreto, que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

LCMS (ES+/-, 30 V) : m/z = 473⁺ (2M+H) ; 237⁺ (M+H) ; 146⁺ (M+H-Bn) ; 235⁻ (M-H).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8,38 (s ancho, 1H,) ; 7,32 (m, 5H) ; 4,83 y 4,36 (dd, 2H); 4,72 (m, 1H); 3,85 y 3,7 (m, 2H); 2,9-2,5 (m, 4H).

- 5 d) Etapa 4: Preparación de (R)-N-(4-Bencil-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**29**)



10

En un matraz de 50 mL con agitación y bajo atmósfera de argón se introducen sucesivamente 116 mg de **4** (407 μ mol), 140 mg de **28** (513 μ mol), 169 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,02 mmol), y 10 mL de THF. La agitación se mantiene durante 4 días a Ta. Se añaden 40 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 40 mL de una solución de sosa 0,1M, y después 40 mL de agua y 40 mL de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad a vacío. Se obtienen 340 mg de un chicle amarillento que se cromatografía sobre sílice (eluyente: CH₂Cl₂ 97/MeOH 3). Se recogen 184 g de producto **29** (Rdto = 87 %).

15

20

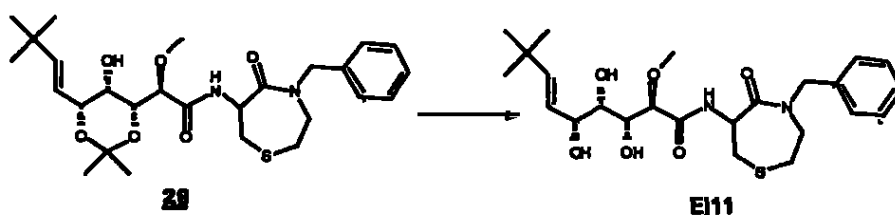
CCM (CH₂Cl₂ 97/MeOH 3): R_f = 0,34

LCMS (ES+/- 50 V) : m/z = 1043⁺ (2M+H) ; 522⁺ (M+H) ; 464⁺ (M+H-CO(CH₃)₂) ; 1087⁻ (2M-H+HCOOH) ; 566⁻ (M-H+HCOOH) ; 520⁻ (M-H).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8,05 (dd, 1H) ; 7,35 (m, 5H); 5,69 (d, 1H); 5,45 (dd, 1H); 5,05 (m, 1H); 4,75 y 4,4 (dd, 2H); 4,53 (d, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,0-3,6 (m, 4H); 3,28 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 1,3 (d, 6H); 1,0 (s, 9H).

25

- e) Etapa 5: Preparación de N-(4-bencil-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej11**)



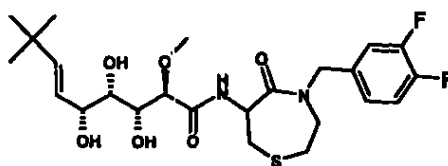
Se mezclan 340 mg de **29** (653 μ mol) en 3,8 mL de THF y 6,8 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 4 horas a TA. Después, la solución se enfría rápidamente a 5°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa 2N. Se añaden 2,5 g de bromoetil metil éter. La mezcla se vuelve a llevar a temperatura ambiente. Se añaden 5 mL de AcOEt. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra y después se evapora a sequedad. Se recogen 228mg de producto bruto, que seguidamente se cromatografía sobre sílice con un gradiente de elución de CH_2Cl_2 neto a CH_2Cl_2 90/MeOH 10. Se obtienen 153 mg de producto **Ej11** (Rdto = 49 %).

CCM (CH_2Cl_2 90/MeOH 10): $R_f = 0,44$

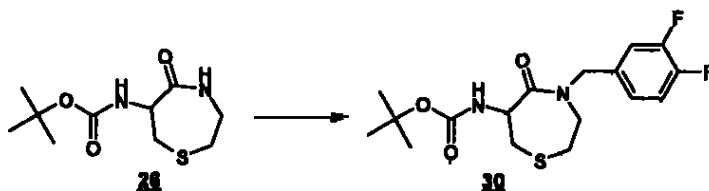
LCMS (ES+/-, 50 V) : $m/z = 969^+$ (2M+H) ; 482^+ (M+H) ; 464^+ (M+H- H_2O) ; 446^+ (M+H-2 H_2O) ; 428^+ (M+H-3 H_2O) ; 1007^+ (2M-H+HCOOH) ; 526^+ (M-H+HCOOH) ; 480^- (M-H).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta(\text{ppm}) = 8,05$ (dd, 1H) ; 7,3 (m, 5H) ; 5,65 (d, 1H) ; 5,35 (dd, 1H) ; 5,02 (m, 1H) ; 4,75 y 4,40 (dd, 2H) ; 4,58 (m, 2H) ; 4,3 (m, 1H) ; 4,02 y 3,74 (dd, 2H) ; 3,98 (m, 1H) ; 3,83 (m, 1H) ; 3,6 (m, 1H) ; 3,35 (m, 1H) ; 3,25 (s, 3H) ; 2,8-2,4 (m, 4H) ; 0,97 (s, 9H).

Ejemplo 12: N-(4-(3,4-difluoro-bencil-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej11**)



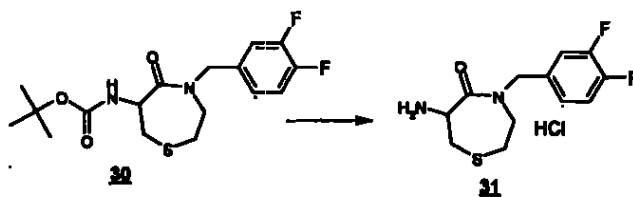
a) Etapa 1: Preparación de [4-(3,4-Difluoro-bencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il]-carbamato de terc-butilo (**30**)



En un matraz de 50 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 20 mL de THF y 500 mg de **26** (2,03 mmol), se introducen a TA 81 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (2,03 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 420 mg (2,03 mmol) de bromuro de 3,4-difluorobencilo. El medio se deja con agitación durante una noche, se añaden 20 mL de AcOEt y 20 mL de agua al medio de reacción, después se decanta, y la fase orgánica se lava 1 vez con 20 ml de agua. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. Se recuperan 1,5 g de producto bruto que se cromatografía sobre sílice (eluyente: *Heptano 80/AcOEt 20*). Se recogen 460 mg de producto **30** (Rdt_o = 61 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,46 (s, 9H); de 2,42 a 2,58 (m, 2H); 2,72 (dd, J = 9,5 y 14,5 Hz, 1H) ; 2,85 (d, J = 14,5 Hz, 1H); 3,61 (d ancho, J = 16,0 Hz, 1H); 3,87 (dd ancho, J = 8,5 y 16,0 Hz, 1H); 4,31 (d, J = 14,5 Hz, 1H); 4,83 (d, J = 14,5 Hz, 1H); 4,86 (m parcialmente enmascarado, 1H); 6,10 (d ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 6,98 (m ancho, 1H) ; de 7,05 a 7,17 (m, 2H).

b) Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 6-Amino-4-(3,4-difluorobencil)-perhidro-1,4-tiazepin-5-ona (**31**)

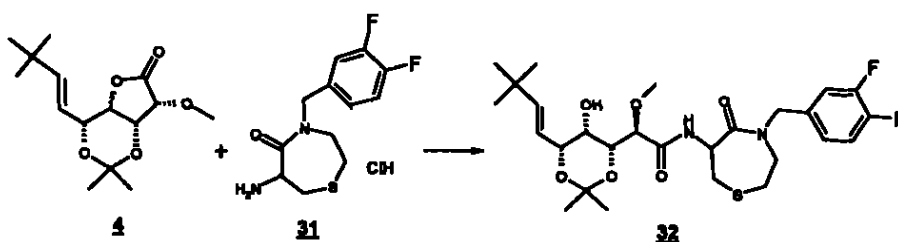


Se ponen 460 mg de **30** (1,235 mmol) en un matraz de 25 mL y se añaden 9,3 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita durante 4h a TA bajo argón. Tras la evaporación del disolvente, se

obtienen 460 mg de amina **31** en forma de hidrocloreto que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

RMN ^1H (300 MHz DMSO- d_6), δ (ppm): de 2,53 a 2,73 (m, 2H); 2,75 (dd, $J = 9,0$ y $14,5$ Hz, 1H) ; 2,93 (dd, $J = 4,0$ y $14,5$ Hz, 1H) ; de 3,62 a 3,75 (m enmascarado, 1H); de 3,80 a 3,95 (m, 1H); 4,30 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 4,75 (dd, $J = 4,0$ y $9,0$ Hz, 1H); 4,82 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,17 (m, 1H); de 7,32 a 7,47 (m, 2H); 8,49 (m extendido, 3H).

c) Etapa 3: Preparación de (R)-N-(4-(3,4-Difluorobencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**32**)

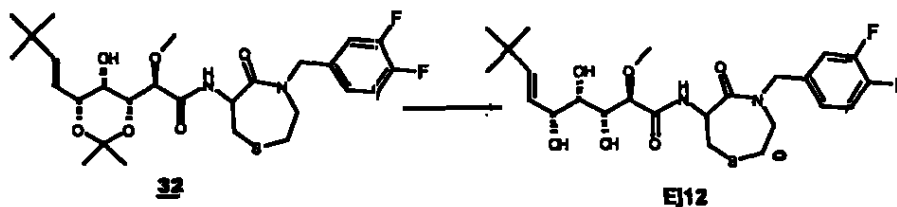


En un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 50 mg de **4** (176 μmol), 109 mg de **31** (352 μmol), 73 mg de 2-etilhexanoato de sodio (440 μmol), y 1 mL de THF. La agitación se mantiene durante 3 días a Ta. Se añaden 3 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 3 mL de una solución de HCl (1N), y después con 3 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y 3 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad a vacío. Se obtienen 100 mg de un aceite amarillo que se cromatografía sobre un cartucho de sílice injertada con NH_2 (3g, eluyente, Heptano 75/ AcOEt 25). Se recogen 54 mg de producto deseado **32** (Rdto = 50 %).

RMN ^1H (400 MHz DMSO- d_6), mezcla 50 % - 50 % de isómeros con δ (ppm): 0,99 (s, 9H); 1,27 (s, 3H); 1,32 (s, 1,5H); 1,33 (s, 1,5H); de 2,51 a 2,75 (m, 4H) ; de 3,24 a 3,31 (m parcialmente enmascarado, 1H) ; 3,29 (s, 3H); 3,66 (m, 1H); 3,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,5 H); 3,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,5 H); 3,88 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,5 H); 4,57

(d, J = 8,5 Hz, 0,5H); 4,76 (m, 1H); 5,06 (m, 1H); 5,47 (dd, J = 7,5 y 16,0 Hz, 1H); 5,69 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,14 (m, 1H); de 7,31 a 7,43 (m, 2H); 8,03 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H); 8,07 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H) .

- 5 e) Etapa 4: Preparación de N-(4-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (Ej12)



10

Se mezclan 54 mg de **32** (97 μ mol) en 0,5 mL de THF y 0,97 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 5 horas a TA. Después, la solución se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 5 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. Se obtienen 38,5 mg de producto Ej12 (Rdto = 77 %).

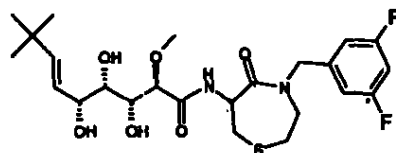
15

ES: 517(+)=(M+H)(+); 499(+)=(M+H)(+) -H₂O

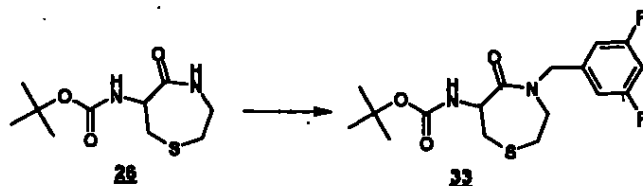
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), una mezcla de 2 isómeros 50/50, con δ (ppm): 0,97 (s, 9H); de 2,52 a 2,77 (m parcialmente enmascarado, 4H) ; de 3,23 a 3,38 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,26 (s, 1,5H); 3,28 (s, 1,5H); de 3,54 a 3,72 (m, 2H); 3,73 (d, J = 7,0 Hz, 0,5 H); 3,74 (d, J = 7,0 Hz, 0,5 H); 3,88 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); de 4,32 a 4,39 (m, 2H); 4,50 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H); 4,58 (m, 1,5 H); 4,74 (d, J = 15,0 Hz, 1H); 5,04 (m, 1H); 5,34 (m, 1H); 5,63 (d ancho, J = 16,0 Hz, 1H); 7,14 (m, 1H) ; de 7,29 a 7,44 (m, 2H); 8,03 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H); 8,07 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H).

25

Ejemplo 13: N-(4-(3,5-difluoro-bencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de [4-(3,5-Difluoro-bencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il]-carbamato de terc-butilo (**33**)

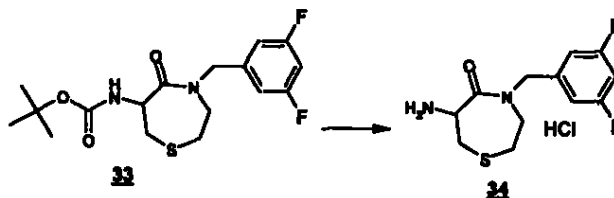


5

En un matraz de 50 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 20 mL de DMF y 500 mg de **26** (2,03 mmol), se introducen a TA 121 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (3,05 mmol). El medio se
 10 agita durante 1h, y después se añaden 454 mg (2,03 mmol) de bromuro de 3,5-difluorobencilo. El medio se deja con agitación durante 3h, se añaden 50 mL de AcOEt y 50 mL de agua al medio de reacción, después se decanta, y la fase orgánica se lava con 50 ml de agua. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. Se recuperan 1,5 g de producto bruto
 15 que se cromatografía sobre un cartucho de sílice (20 g, eluyente: *Heptano* 80/*AcOEt* 20). Se recogen 600 mg de producto **33** (Rdto = 79 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,39 (s, 9H); de 2,54 a 2,77 (m, 4H); 3,64 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 4,32 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 4,77 (m enmascarado, 1H); 4,80 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 6,76 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); 7,00 (m, 2H); 7,11 (tt, $J = 2,5$ y 9,5 Hz, 1H).
 20

b) Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 6-Amino-4-(3,5-difluorobencil)-perhidro-1,4-tiazepin-5-ona (**34**)

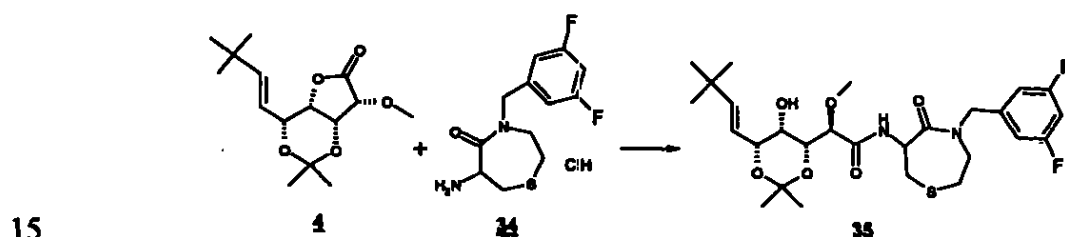


25

Se ponen 230 mg de **33** (1,235 mmol) en un matraz de 25 mL y se añaden 5 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita durante 2h a TA bajo argón. Tras la evaporación del disolvente, se obtienen 230 mg de amina **34** en forma de hidrocloreuro que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): De 2,62 a 2,72 (m, 2H); 2,77 (dd, $J = 8,5$ y $14,5$ Hz, 1H); 2,90 (dd, $J = 4,0$ y $14,5$ Hz, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,29 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 4,79 (m, 1H); 4,91 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,03 (m, 2H); 7,15 (tt, $J = 2,5$ y $9,5$ Hz, 1H); 8,44 (m ancho, 3H).

c) Etapa 3: Preparación de (R)-N-(4-(3,5-Difluorobencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**35**)

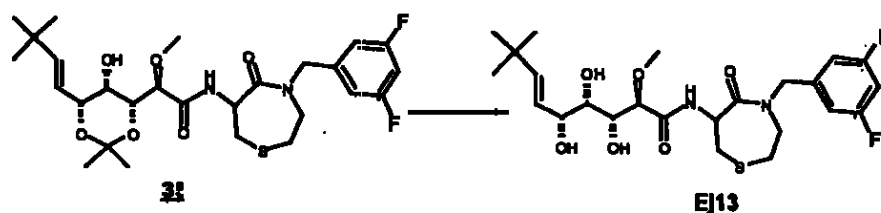


En un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 50 mg de **4** (176 μmol), 217 mg de **34** (352 μmol), 132 mg de 2-etilhexanoato de sodio (754 μmol), y 2,5 mL de THF. La agitación se mantiene durante 3 días a Ta. Se añaden 10 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 10 mL de una solución de HCl (1N), y después con 10 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y 10 mL de agua saturada con NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad a vacío. Se obtienen 120 mg de un aceite amarillo que se cromatografía sobre un cartucho de sílice injertada con NH_2 (3g, eluyente, CH_2Cl_2). Se recogen 48 mg de producto deseado **35** (Rdto = 49 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), una mezcla de 2 isómeros 50/50, con δ (ppm): 1,03 (s, 4,5H); 1,04 (s, 4,5H); 1,45 (s, 1,5H); 1,46 (s, 1,5H); 1,49 (s, 3H); de

2,49 a 2,62 (m, 2H) ; 2,68 (dd, J = 9,5 y 14,5 Hz, 0,5H) ; 2,73 (dd, J = 9,5 y 14,5 Hz, J = 0,5H) ; 2,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 2,84 (dd, J = 3,0 y 14,5 Hz, 0,5H) ; 2,90 (dd, J = 3,0 y 14,5 Hz, 0,5H) ; 3,44 (d, J = 3,5 Hz, 0,5H); de 3,50 a 3,58 (m parcialmente enmascarado, 0,5H); 3,51 (s, 1,5H); 3,55 (s, 1,5H) ;
 5 de 3,60 a 3,68 (m, 1H); de 3,87 a 3,98 (m, 2H); de 4,08 a 4,11 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,36 (d ancho, J = 15,5 Hz, 1H); 4,86 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 5,14 (m, 1H); 5,53 (dd, J = 6,5 y 16,0 Hz, 0,5H); 5,57 (dd, J = 6,5 y 16,0 Hz, 0,5H); 5,78 (d, J = 16,0 Hz, 1H); de 6,72 a 6,83 (m, 3H); 7,77 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H); 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H) .

- 10 e) Etapa 4: Preparación de N-(4-(3,5-difluoro-bencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (Ej13)



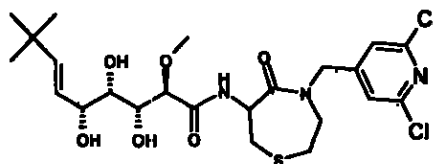
15

Se mezclan 48 mg de 35 (97 μ mol) en 0,42 mL de THF y 0,92 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 4 horas a TA. Después, la solución se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 2 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. Se obtienen
 20 33,5 mg de producto Ej13 (Rdto = 55 %).

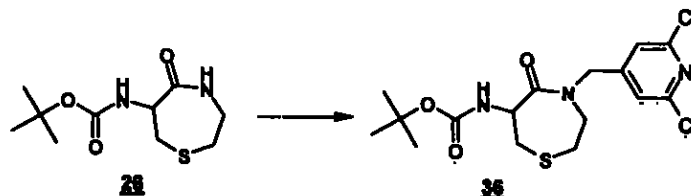
ES: 517(+)=(M+H)(+); 499(+)=(M+H)(+) -H₂O

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), un desdoblamiento 60 % - 40 % de isómeros con δ (ppm): 1,04 (s, 9H); de 2,48 a 3,04 (m, 4H); 3,20 (d, J = 7,0 Hz, 0,4H);
 25 3,35 (d, J = 7,0 Hz, 0,6H); 3,59 (s, 3H); de 3,60 a 3,70 (m, 2H) ; de 3,77 a 3,87 (m, 2H); 3,93 (m, 1H); 4,08 (s ancho, 0,6H); 4,19 (s ancho, 0,4H); 4,25 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,83 (m, 1H); 5,11 (m, 1H); 5,44 (dd, J = 8,0 y 16,5 Hz, 1H); 5,85 (d, J = 16,5 Hz, 1H); de 6,76 a 6,84 (m, 3H); 8,24 (d, J = 6,5 Hz, 0,6H); 8,29 (d, J = 6,5 Hz, 0,4H) .

Ejemplo 14: N-(4-(2,6-Dicloro-piridin-4-ilmetil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



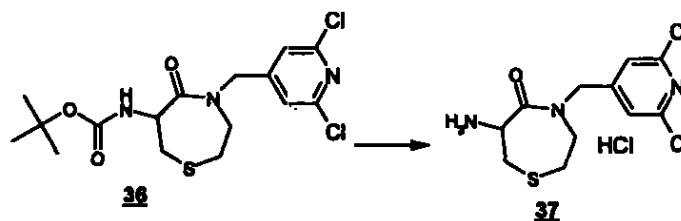
a) Etapa 1: Preparación de [4-(2,6-Dicloro-piridin-4-ilmetil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il]-carbamato de tert-butilo (36)



En un matraz de 50 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 20 mL de DMF y 500 mg de 26 (2,03 mmol), se introducen a TA 121 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (3,05 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 489 mg (2,03 mmol) de 4-bromometil-2,6-dicloropiridina. El medio se deja con agitación durante 3h, se añaden 50 mL de AcOEt y 50 mL de agua al medio de reacción, después se decanta, y la fase orgánica se lava 1 vez con 50 ml de agua. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. Se recuperan 1,5 g de producto bruto que se cromatografía sobre un cartucho de sílice (20 g) con una mezcla de heptano 80/AcOEt 20. Se recogen 190 mg de producto 36 (Rdto = 23 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,39 (s, 9H); de 2,59 a 2,79 (m, 4H); 3,87 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,32 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 4,81 (m parcialmente enmascarado, 1H); 4,87 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 6,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 7,46 (s, 2H).

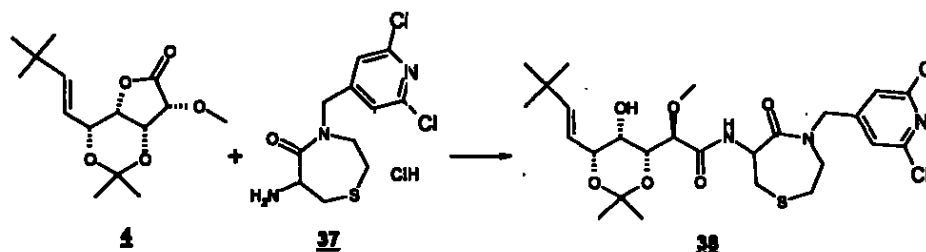
b) Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 6-Amino-4-(2,6-Dicloro-piridin-4-ilmetil)-perhidro-1,4-tiazepin-5-ona (37)



Se ponen 230 mg de **36** (0,57 mmol) en un matraz de 25 mL y se añaden 3 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El conjunto se agita durante 2h a TA bajo argón. Tras la evaporación del disolvente, se obtienen 290 mg de amina **37** en forma de hidrocloreuro que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): de 2,66 a 2,81 (m, 3H); 2,91 (dd, $J = 4,5$ y $15,0$ Hz, 1H); de 3,63 a 3,76 (m enmascarado, 1H); 3,96 (m, 1H); 4,31 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 4,83 (m, 1H); 4,95 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 7,48 (s, 2H); 8,44 (s ancho, 3H).

c) Etapa 3: Preparación de (R)-N-(4-(2,6-Dicloro-piridin-4-ilmetil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**38**)

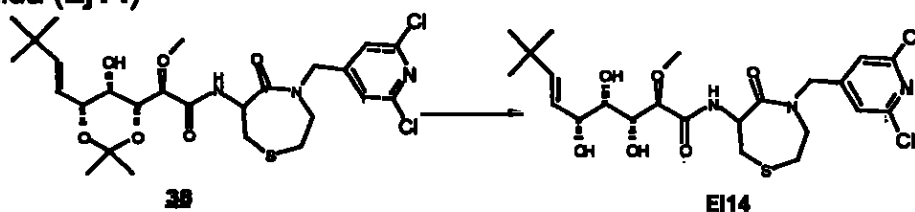


En un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 50 mg de **4** (176 μmol), 290 mg de **37** (339 μmol), 99 mg de 2-etilhexanoato de sodio (595 μmol), y 2,5 mL de THF. La agitación se mantiene durante 3 días a Ta. Se añaden 10 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 10 mL de una solución de HCl (1N), y después con 10 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y 10 mL de agua saturada con NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad a vacío. Se obtienen 120 mg de un aceite amarillo que se cromatografía sobre un cartucho de sílice

(7g, eluyente, CH₂Cl₂ 90/AcOEt 10). Se recogen 78 mg de producto deseado **38** (Rdto = 75 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), una mezcla de 2 isómeros 50/50, con δ(ppm):
 0,99 (s, 9H); 1,25 (s, 1,5H); 1,26 (1,5H); 1,31 (s, 1,5H); 1,32 (1,5H); de 2,57 a
 5 2,78 (m, 4H); de 3,21 a 3,33 (m. parcialmente enmascarado, 1H); 3,28 (s,
 1,5H); 3,30 (s, 1,5H); de 3,64 a 3,73 (m, 1H); 3,79 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H); 3,84
 (d, J = 8,5Hz, 0,5H); 3,94 (m, 1H); de 3,97 a 4,07 (m, 1H); de 4,26 a 4,36 (m,
 2H); 4,44 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H); 4,55 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H); 4,90 (m, 1H); 5,14
 (m, 1H); 5,47 (m, 1H); 5,69 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,48 (s, 1H);
 10 8,00 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H); 8,04 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H).

e) Etapa 4: Preparación de N-(4-(2,6-Dicloro-piridin-4-ilmetil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej14**)

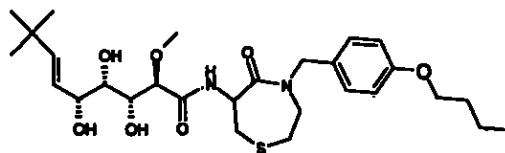


Se mezclan 57 mg de **38** (97 μmol) en 0,52 mL de THF y 1 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 4 horas a TA. Después, la solución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 2 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen,
 20 se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. Se obtienen 46 mg de producto **Ej14** (Rdto = 85 %).

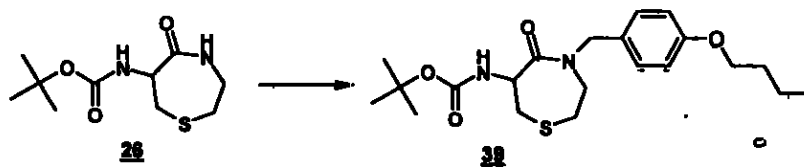
ES: 550(+)=(M+H)(+); 532(+)=(M+H)(+) -H₂O

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), una mezcla de 2 isómeros 60/40, con δ(ppm):
 1,03 (s, 5,4H); 1,04 (s, 3,6H) ; de 2,57 a 2,70 (m, 2H); 2,75 (m, 1H); 2,86 (dd,
 25 J = 3,0 y 14,5 Hz, 0,6H) ; 2,93 ((dd, J = 3,0 y 14,5 Hz, 0,4H) ; 3,58 (s, 3H); de
 3,59 a 3,66 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); de 4,21 a 4,29
 (m, 2H); de 4,91 a 5,00 (m, 1H); 5,15 (m, 1H); 5,44 (m, 1H); 5,83 (d, J = 15,5
 Hz, 0,6 H); 5,84 (d, J = 15,5 Hz, 0,4 H); 7,14 (s, 1,2H); 7,16 (s, 0,8H); 8,17 (d,
 J = 7,0 Hz, 0,6H); 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 0,4H).

**Ejempl 15: N-(4-(4-butoxi-bencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida**



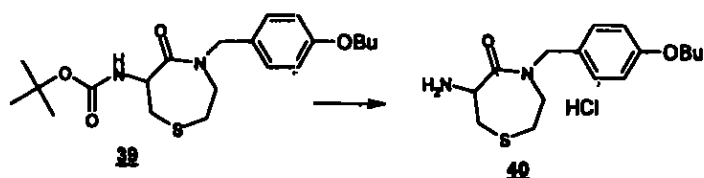
a) Etapa 1: Preparación de [4-(4-Butoxi-bencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il]-carbamato de tert-butilo (39)



En un matraz de 25 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 20 mL de THF y 500 mg de 26 (2,03 mmol), se introducen a TA 81 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (2,03 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 1,1 g (2,34 mmol) de bromuro de 4-butoxibencilo. El medio se deja con agitación durante 16h, se añaden 20 mL de AcOEt y 20 mL de agua al medio de reacción, después se decanta, y la fase orgánica se lava con 10 ml de agua. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora a sequedad para dar 1,3 g de producto bruto, que se cromatografía sobre un cartucho de sílice (25 g) con una mezcla de heptano 90/AcOEt 10. Se recogen 420 mg de producto 39 (Rdto = 53 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,39 (s, 9H); 1,42 (m, 2H); 1,67 (m, 2H); 2,39 (m, 1H); de 2,51 a 2,71 (m, 3H); 3,60 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,94 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,33 (d, J = 14,5 Hz, 1H); 4,59 (d, J = 14,5 Hz, 1H); 4,72 (m ancho, 1H); 6,73 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

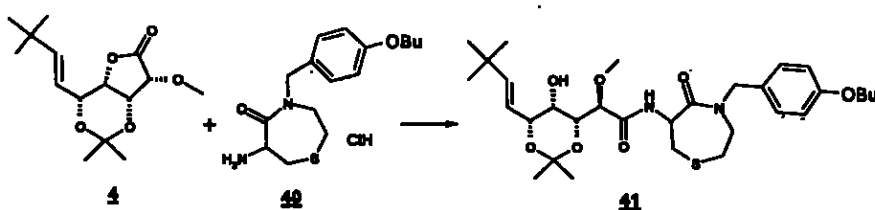
b) Etapa 2: Preparación de hidrocloreuro de 6-Amino-4-(4-butoxi-bencil)-perhidro-1,4-tiazepin-5-ona (40)



Se ponen 260 mg de **39** (0,64 mmol) en un matraz de 25 mL y se añaden 4 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El conjunto se agita durante 4h a TA bajo argón. Tras la evaporación del disolvente, se obtienen 280 mg de amina **40** en forma de hidrocloreuro que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,42 (m, 2H); 1,67 (m, 2H); de 2,46 a 2,55 (m parcialmente enmascarado, 1H); de 2,61 a 2,75 (m, 2H); 2,83 (m, 1H); 3,65 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,94 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 4,30 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H); 4,68 (m parcialmente enmascarado, 1H); 4,71 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,25 (m extendido, 3H).

c) Etapa 3: Preparación de (R)-N-(4-(4-Butoxi-bencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**41**)

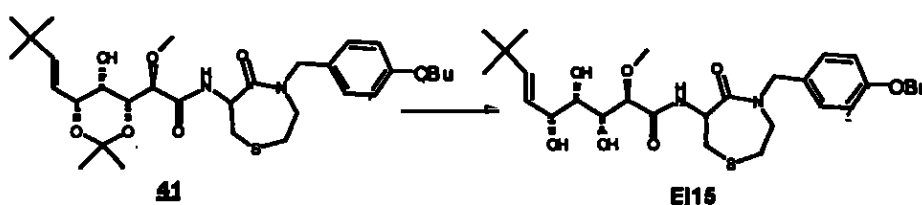


En un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 50 mg de **4** (176 μmol), 121 mg de **40** (351 μmol), 73 mg de 2-etilhexanoato de sodio (440 μmol), y 1 mL de THF. La agitación se mantiene durante 3 días a Ta. Se añaden 2 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 1 mL de una solución de HCl (1N), y después con 1 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y 1 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad a vacío. Se obtienen 135 mg de una resina incolora

que se cromatografía sobre un cartucho de sílice (5g, eluyente, heptano 50/AcOEt 50). Se recogen 97 mg de producto deseado **41** (Rdto = 95 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), una mezcla de 2 isómeros 50/50, con δ(ppm):
 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 0,99 (s, 9H); 1,28 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,42 (m, 2H);
 5 1,68 (m, 2H); 2,42 (m, 1H); de 2,52 a 2,72 (m, 3H); 3,27 (m parcialmente
 enmascarado, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,64 (m parcialmente enmascarado, 1H); de
 3,77 a 3,86 (m, 2H); 3,93 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,95 (m parcialmente
 enmascarado, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,45 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H);
 4,57 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H); 4,63 (m, 1H); 5,01 (m, 1H); 5,45 (dd, J = 7,0 y
 10 16,0 Hz, 1H); 5,69 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,20 (d, J =
 8,5 Hz, 2H); 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H); 8,07 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H).

e) Etapa 4: Preparación de N-(4-(4-butoxi-bencil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (Ej15)



15

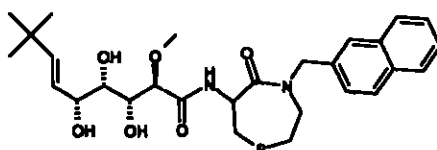
Se mezclan 97 mg de **41** (164 μmol) en 0,82 mL de THF y 1,6 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 5 horas a TA. Después, la solución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa
 20 1N. Se extrae 2 veces con 3 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. Se obtienen 71 mg de producto que se purifica sobre una placa preparativa de sílice (eluyente, CH₂Cl₂ 90/MeOH 10) para dar 13 mg de producto deseado Ej15 (Rdto = 14%).

25 ES: 570(+)=(M+H)(+); 553(+)=(M+H)(+) -H₂O

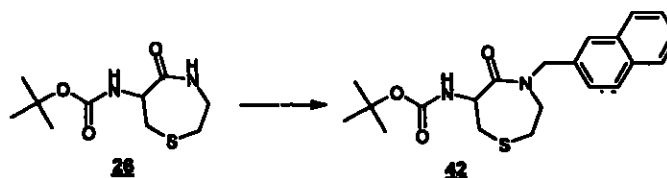
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆), una mezcla de 2 isómeros 60/40, con δ(ppm):
 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,42 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,38 (m, 1H);
 de 2,54 a 2,65 (m, 2H); 2,71 (m, 1H); 3,27 (s, 1,2H); 3,28 (s, 1,8H); 3,34 (m

parcialmente enmascarado, 1H); de 3,55 a 3,71 (m, 2H); 3,74 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,98 (m, 1H); de 4,35 a 4,43 (m, 2H); 4,53 (d, J = 7,5 Hz, 0,4H); de 4,58 a 4,53 (m, 2,6H); 4,99 (m, 1H); 5,34 (m, 1H); 5,64 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 6,88 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,20 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 0,4H); 8,07 (d, J = 6,5 Hz, 0,6H).

Ejemplo 16: N-(4-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



10 a) Etapa 1: Preparación de [4-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il]-carbamato de terc-butilo (**42**)

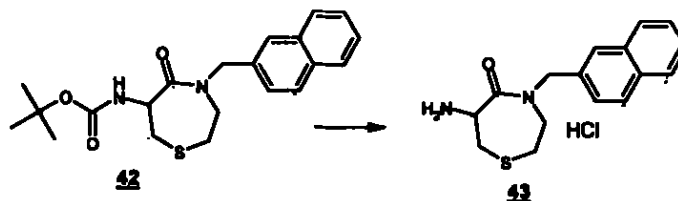


15 En un matraz de 25 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 20 mL de THF y 500 mg de **26** (2,03 mmol), se introducen a TA 81 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (2,03 μ mol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 449 mg (2,03 mmol) de bromuro de 2-(bromometil)naftaleno. El medio se deja con agitación durante 16h, se añaden 20 mL de AcOEt y 20 mL de agua al medio de reacción, después se decanta, y la fase orgánica se lava con 10 ml de agua. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora a sequedad para dar 1,5 g de producto bruto, que se cromatografía sobre un cartucho de sílice (25 g) con una mezcla de heptano 90/AcOEt 10. Se recogen 510 mg de producto **42** (Rdto = 65 %).

25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm): 1,40 (s, 9H); de 2,40 a 2,75 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,68 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 4,54 (d, J = 14,5

Hz, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,91 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H); 6,71 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); de 7,45 a 7,55 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); de 7,83 a 7,93 (m, 3H).

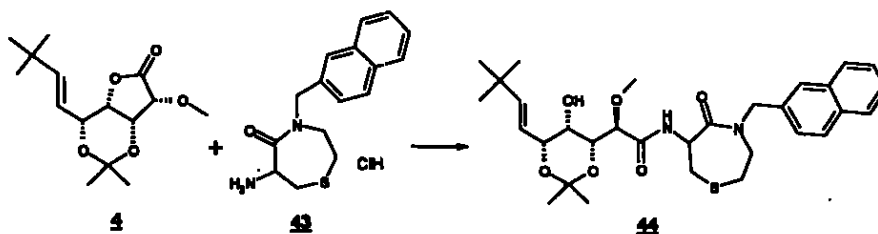
b) Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 6-Amino-4-(naftalen-2-ilmetil)-perhidro-1,4-tiazepin-5-ona (**43**)



Se ponen 510 mg de **42** (1,32 mmol) en un matraz de 25 mL y se añaden 10 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El conjunto se agita durante 3h a TA bajo argón. Tras la evaporación del disolvente, se obtienen 510 mg de amina **43** en forma de hidrocloreto que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): De 2,53 a 2,70 (m, 2H); 2,79 (dd, $J = 8,5$ y 14,5 Hz, 1H); 3,00 (dd, $J = 3,5$ y 14,5 Hz, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,52 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 4,78 (dd, $J = 3,5$ y 8,5 Hz, 1H); 5,00 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,45 (dd, $J = 2,0$ y 7,5 Hz, 1H); de 7,45 a 7,55 (m, 2H); 7,84 (s, 1H); de 7,85 a 7,92 (m, 3H); 8,62 (s ancho, 3H).

c) Etapa 3: Preparación de (R)-N-(4-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**44**)

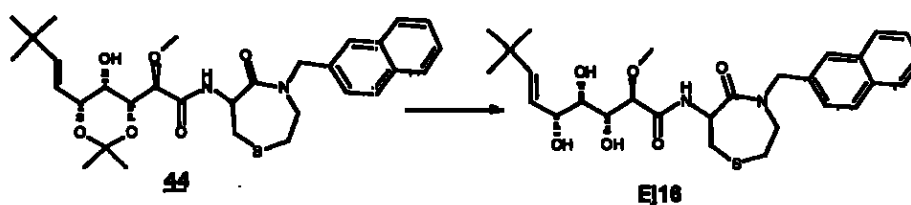


En un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 50 mg de **4** (176 μmol), 114 mg de **43** (352 μmol), 73 mg de

2-etilhexanoato de sodio (440 μ mol), y 1 mL de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden 3 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 3 mL de una solución de HCl (1N), y después con 3 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y 3 mL de una solución saturada con NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad a vacío. Se obtienen 140 mg de un aceite, que se cromatografía sobre un cartucho de sílice injertada con NH_2 (11g, eluyente, Heptano 50/ AcOEt 50). Se recogen 40 mg de producto deseado **44** (Rdto = 44 %).

- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), una mezcla de 2 isómeros 60/40, con δ (ppm): 1,04 (s, 9H); 1,48 (s, 3H); 1,51 (s, 3H); de 2,38 a 2,51 (m, 2H); de 2,66 a 2,92 (m, 2,6H); de 3,47 a 3,61 (m parcialmente enmascarado, 1,4H); 3,53 (s, 1,8H); 3,56 (s, 1,2H); de 3,62 a 3,77 (m, 1H); de 3,88 a 3,97 (m, 2H); 4,11 (d ancho, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,67 (d, $J = 15,5$ Hz, 0,4H); 4,72 (d, $J = 15,5$ Hz, 0,6H); 4,93 (d, $J = 15,5$ Hz, 0,6H); 4,97 (d, $J = 15,5$ Hz, 0,4H); 5,15 (m, 1H); 5,54 (dd, $J = 6,5$ y $16,0$ Hz, 0,4H); 5,58 (dd, $J = 6,5$ y $16,0$ Hz, 0,6H); 5,79 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,37 (m, 1H); de 7,43 a 7,59 (m, 2H); de 7,64 a 7,72 (m, 1H); de 7,78 a 7,89 (m, 3,6H); 8,10 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,4H).

- 20 e) Etapa 4: Preparación de N-(4-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida **Ej16**



25

Se mezclan 40 mg de **44** (70 μ mol) en 0,38 mL de THF y 0,75 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 5 horas a TA. Después, la solución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 2 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen,

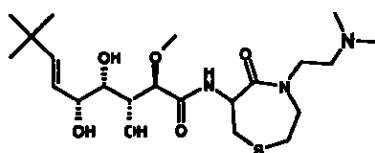
se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. Se recogen 25 mg de producto deseado Ej16 (Rdto = 67 %).

ES: 531(+)=(M+H)(+); 513(+)=(M+H)(+) -H₂O

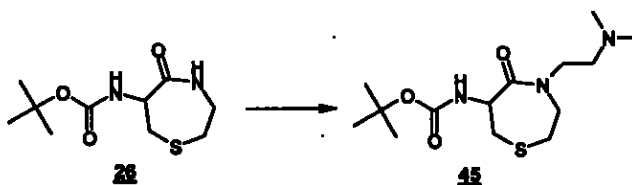
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), una mezcla de 2 isómeros 50/50, con δ(ppm):

- 5 0,98 (s, 9H); de 2,42 a 2,61 (m parcialmente enmascarado, 2H); de 2,65 a 2,79 (m, 2H); 3,29 (s, 1,5H); 3,30 (s, 1,5H); de 3,30 a 3,40 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,61 (m, 1H); de 3,68 a 3,71 (m, 2H); 3,90 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 4,52 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H); de 4,56 a 4,63 (m, 2,5H); 4,90 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,07 (m, 1H); 5,35 (dd ancho, J = 7,0 y
10 16,0 Hz, 1H); 5,65 (d ancho, J = 16,0 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,50 (m parcialmente enmascarado, 2H); 7,82 (s ancho, 1H); de 7,85 a 7,92 (m, 3H); 8,08 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H); 8,12 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H).

- Ejemplo 17:** N-(4-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-
15 (2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de [4-(2-Dimetilamino-etil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il]-carbamato de terc-butilo (**45**)

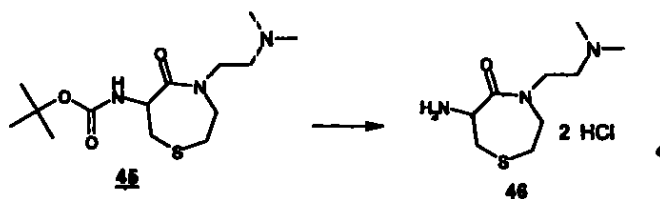


20

- En un matraz de 25 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 5 mL de DMF y 123 mg de **26** (0,5 mmol), se introducen a 0°C 53 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (1,3 mmol). Se deja que el
25 medio alcance la TA durante 1h, y después se añade una solución de DMF (2 mL) que contiene 128 mg (0,55 mmol) de hidrobromuro de 2-bromoetil dimetilamina y 165 mg de NaI (1,1 mmol). El medio se mantiene agitado

durante 1,5h, se añaden 20 mL de AcOEt y 20 mL de agua al medio de reacción, después se decanta, la fase orgánica se lava 3 veces con 20ml de agua cada vez, 1 vez con 20 mL de HCl (1N) y finalmente 1 vez con 20 mL de amoníaco. A continuación, la fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad para dar 82 mg de producto **45** (Rdto = 52%).

b) Etapa 2: Preparación de dihidrocloruro de 6-Amino-4-(2-dimetilamino-etil)-perhidro-1,4-tiazepin-5-ona (**46**)

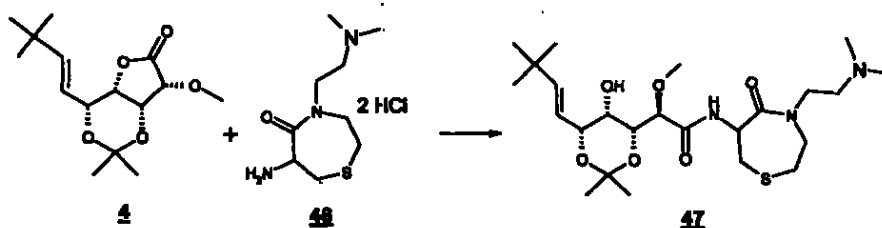


10

Se ponen 114 mg de **45** (0,359 mmol) en un matraz de 20 mL y se añaden 4 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El conjunto se agita durante 3h a TA bajo argón. Tras la evaporación del disolvente, se obtienen 113 mg de amina **46** en forma de dihidrocloruro que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

15

c) Etapa 3: Preparación de (R)-N-(4-(2-Dimetilamino-etil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**47**)



20

En un matraz de 20 mL con agitación y bajo atmósfera de argón se introducen sucesivamente 45 mg de **4** (158 μ mol), 50 mg de **46** (198 μ mol), 66 mg de 2-etilhexanoato de sodio (396 μ mol), y 2,5 mL de THF. La agitación se mantiene durante 6 días a TA. Se añaden 10 mL de AcOEt. La fase orgánica se lava sucesivamente con 10 mL de una solución de sosa a 0,1M, 10 mL de una solución de NaCl saturada y 10 mL de una solución de NH_4Cl

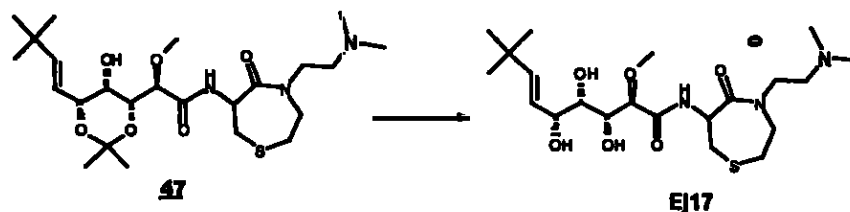
25

saturada. La fase orgánica se seca con MgSO₄, filtra y evapora. Se recogen 31,3 mg de un aceite viscoso amarillo **47** (Rdto= 40%).

CCM (CH₂Cl₂ 97/MeOH 3): R_f = 0,4

5 LCMS (ES+/-, 50 V) : m/z = 1005⁺ (2M+H) ; 503⁺ (M+H) ; 445⁺ (M+H-CO(CH₃)₂) ; 1049⁻ (2M-H+HCOOH) ; 547⁻ (M-H+HCOOH) ; 501⁻ (M-H).

d) Etapa 4: Preparación de N-(4-(2-dimetilamino-etil)-5-oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej17**)



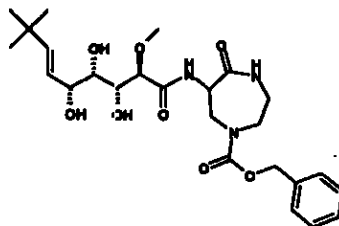
Se disuelven 31mg de **47** (62 μmol) en 0,6 mL de THF en un matraz de 50 mL y el medio se enfría a 0°C. A continuación, se añaden 0,4 mL de agua a 0°C y después 0,6mL de TFA a 0°C. El matraz se mantiene 2 horas con agitación a 0°C. Los disolventes se evaporan a alto vacío a 0°C. Se añaden 5 mL de metanol enfriado a 0°C y después se evapora a sequedad. Se recogen 35 mg de un sólido amorfo que se cromatografía sobre sílice con CH₂Cl₂80/AcOEt20. Se recuperan 20 mg de producto deseado **Ej17** (Rdto= 70%).

CCM (CH₂Cl₂ 80/MeOH 20): R_f = 0,58

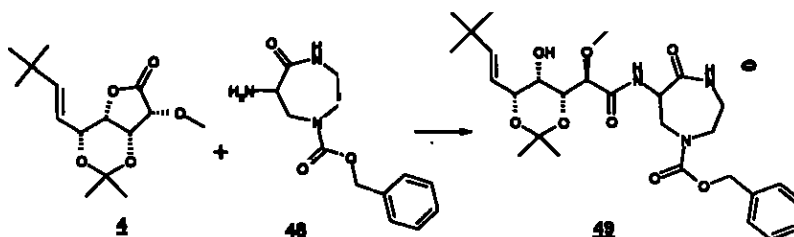
LCMS (ES+/- 50 V) : m/z = 925⁺ (2M+H) ; 463⁺ (M+H) ; 445⁺ (M+H-H₂O) ; 427⁺ (M+H-2H₂O) ; 409⁺ (M+H-3H₂O); 969⁻ (2M-H+HCOOH) ; 507⁻ (M-H+HCOOH) ; 461⁻ (M-H).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ(ppm) = 7,98 (dd, 1H) ; 5,65 (d, 1H) ; 5,35 (dd, 1H) ; 4,92 (m, 1H) ; 4,5 (d, 2H) ; 4,33 (m, 1H) ; 3,98 (m, 1H) ; 3,71 (d, 1H) ; 3,58 (m, 1H) ; 3,33 (m, 1H) ; 3,25 (s, 3H) ; 2,4-2,8 (m, 4H) ; 2,20 (s ancho, 6H) ; 1,0-1,4 (m, 6H) ; 0,97 (s, 9H).

Ejempl 18: 5-Oxo-6-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enoilamino)-perhidro-1,4-diazepin-1-carboxilato de bencilo



a) Etapa 1: Preparación de 6-((R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetilamino)-5-oxo-perhidro-1,4-diazepin-1-carboxilato de bencilo (**49**)

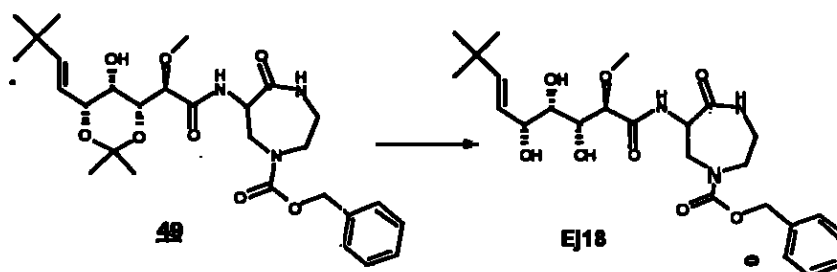


En un tubo Wheaton se introducen sucesivamente, con agitación y bajo atmósfera de argón, 100 mg de **4** (352 μ mol), 370 mg de 6-amino-5-oxo-[1,4]diazepan-1-carboxilato de bencilo **48** (1,4 mmol) (puesto en el mercado por AstraTech. Inc), 292 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,76 mmol), y 2,5 mL de THF. La agitación se mantiene durante 6 días a TA. Se añaden 5 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 5 mL de una solución de HCl (1N), y después con 5 mL de una solución saturada de NaHCO₃ y 5 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad a vacío. Se obtienen 190 mg de un aceite, que se cromatografía sobre un cartucho de sílice injertada con NH₂ (7g, eluyente, Heptano 40/ AcOEt 60). Se recogen 81 mg de producto deseado **49** (Rdto = 42 %).

RMN ¹H (300 MHz DMSO-d₆), una mezcla de 2 isómeros 60/40, con δ (ppm): 0,99 (s, 9H); de 1,15 a 1,39 (m extendido, 6H); 2,99 (m extendido, 2H); de 3,10 a 3,55 (m parcialmente enmascarado, 3H); 3,27 (s, 1,8H); 3,28 (s, 1,2H); 3,79 (d, J = 11,5 Hz, 0,4H); 3,82 (d, J = 11,5 Hz, 0,6H); de 3,90 a 4,15 (m, 3H); 4,27 (m, 1H); de 4,36 a 4,60 (m, 2H); de 5,03 a 5,14 (m, 2H); 5,45 (m,

1H); 5,69 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 7,25 a 7,44 (m, 5H); 7,82 (m extendido, 0,6H); 7,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,4H); 8,08 (m extendido, 1H)

b) Etapa 2: Preparación de 5-Oxo-6-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enoilamino)-perhidro-1,4-diazepin-1-carboxilato de bencilo (Ej18)

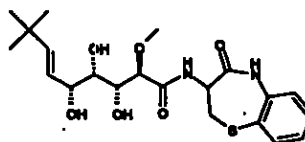


Se mezclan 81 mg de 49 (148 μ mol) en 0,75 mL de THF y 1,5 mL de ácido clorhídrico 1750 N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 5 horas a TA. Después, la solución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 2 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. Se obtienen 49 mg de producto deseado Ej18 (Rdto= 66%).

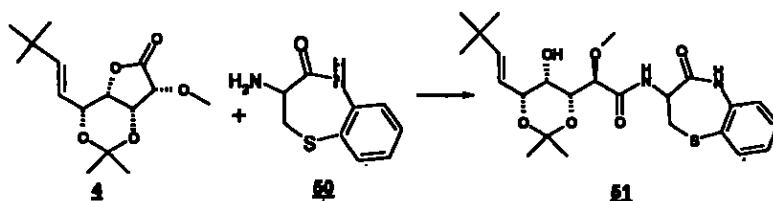
ES: 508(+)=(M+H)(+); 490(+)=(M+H)(+) -H₂O

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,03 (s, 9H); 3,01(m extendido, 2H); de 3,24 a 3,72 (m ancho, 5H); 3,56 (s, 3H); de 3,75 a 3,87 (m, 2H); 4,23 (m ancho, 1H); de 4,27 a 4,53 (m extendido, 2H); 4,63 (m extendido, 1H); de 5,09 a 5,26 (m extendido, 2H); 5,43 (m, 1H); 5,84 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,16 (m extendido, 1H); de 7,29 a 7,49 (m, 5H); 7,93 (m extendido, 1H).

Ejemplo 19: N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-acetamida (**51**)



5

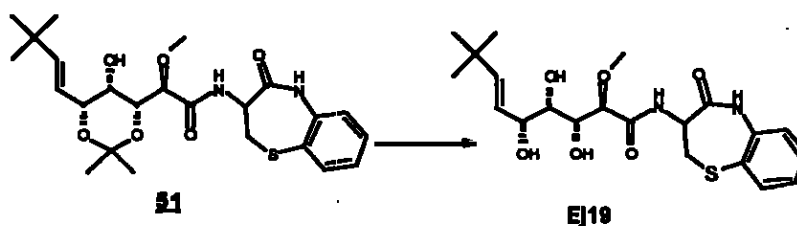
En un tubo Wheaton se introducen sucesivamente, con agitación y bajo atmósfera de argón, 50 mg de **4** (176 μ mol), 68 mg de 3-Amino-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona **50** (0,35 mmol) (puesta en el mercado por Interchim), 73 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,44 mmol), y 1 mL de THF.

10 La agitación se mantiene durante 2 días a TA. Se añaden 3 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava con 3 mL de una solución de HCl (1N), formándose un material insoluble en forma de gel, que después de filtrar sobre vidrio fritado, da 78 mg de producto deseado **51** (Rdto= 93%, sólido blanco).

15 RMN ^1H (400 MHz DMSO- d_6), δ (ppm): 0,98 (s, 9H); 1,22 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 3,12 (m, 1H); 3,23 (s ancho, 4H); 3,52 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 3,89 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H) ; 4,25 (d ancho, J = 7,0 Hz, 1H); 4,41 (m, 1H); 5,43 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,67 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,17 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 7,21 (dt, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H);
20 7,46 (dt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,61 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 10,15 (s, 1H).

b) Etapa 2: Preparación de N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida

25 (**EJ19**)

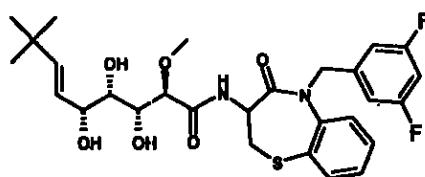


Se mezclan 78 mg de **51** (163 μ mol) en 0,8 mL de THF y 1,6 mL de ácido clorhídrico 1 N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 5 horas a TA. Después, la solución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 5 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. Se obtienen 19,5 mg de producto deseado **Ej19** (Rdto= 27%).

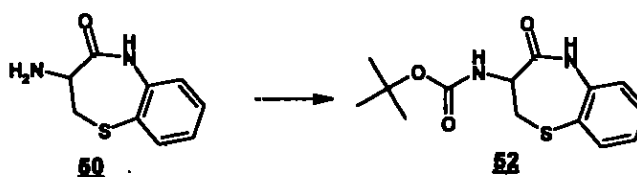
ES: 439(+)=(M+H)(+); 421(+)=(M+H)(+) -H₂O

RMN ¹H (400 MHz DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,14 (m, 1H); 3,20 (s, 3H); de 3,45 a 3,57 (m, 2H); 3,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; de 4,23 a 4,34 (m, 2H); 4,42 (m, 1H); 4,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 5,28 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d ancho, J = 16,0 Hz, 1H); 7,16 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 7,21 (dt, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 7,45 (dt, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 7,61 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H) ; 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 10,15 (s, 1H).

Ejemplo 20: N-(5-(3,5-difluoro-bencil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



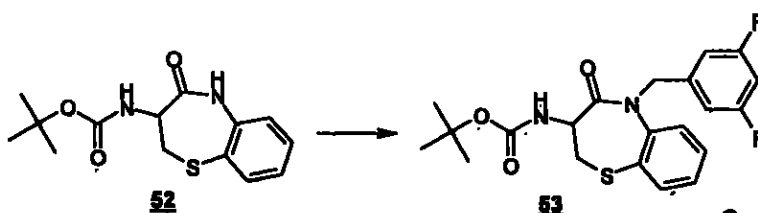
a) Etapa 1: Preparación de (5-Oxo-perhidro-1,4-tiazepin-6-il)-carbamató de terc-butilo (**52**)



En un matraz agitado de tres bocas y 50 ml de capacidad, en atmósfera de argón, se ponen 0,4 g de **50** (2,06 mmol) en 10 mL de cloroformo. Se inyectan de una vez, 289 μ L de trietilamina (2,06 mmol) y el conjunto se pone en un baño de hielo. A continuación se inyectan de una vez 449 mg de dicarbonato de di-terc-butilo (2,06 mmol) en 10 mL de cloroformo procurando

mantener la temperatura por debajo de 5°C. Se mantiene la agitación durante 3h, y el medio de reacción se lava con 20 mL de HCl (0,5N). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora a sequedad. Se recogen 0,43 g de sólido blanco **52** (Rdto = 71 %).

- 5 b) Etapa 2: Preparación de [5-(3,5-Difluoro-bencil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-carbamato de terc-butilo (**53**)

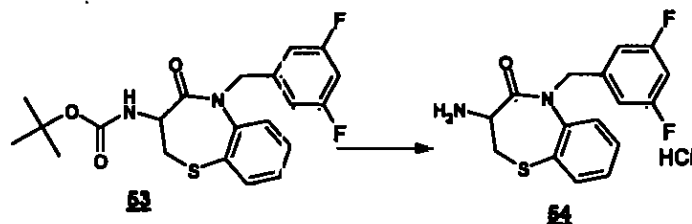


- 10 En un matraz de 50 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 20 mL de DMF y 610 mg de **52** (2,07 mmol), se introducen a TA 112 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (2,82 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 858 mg (4,14 mmol) de bromuro de 3,5-difluorobencilo. El medio se deja con agitación durante una noche, se añaden 20 mL de AcOEt y 00 mL de agua al medio de reacción, después se decanta, y la fase orgánica se lava con 20 ml de agua. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. Después de la cromatografía sobre un cartucho de sílice (70 g), con una mezcla de heptano/AcOEt (*en gradiente: AcOEt 6 a 50%*), se recuperan 470 mg de producto **53** (Rdto= 54%).
- 15
- 20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,35 (s, 9H); 3,11 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,48 (dd, J = 7,0 y 11,5 Hz, 1H); 4,15 (m, 1H); 5,03 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,13 (d, J = 16,0 Hz, 1H); de 6,98 a 7,10 (m, 3H); 7,28 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,39 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,47 a 7,53 (m, 2H); 7,63 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H).

25

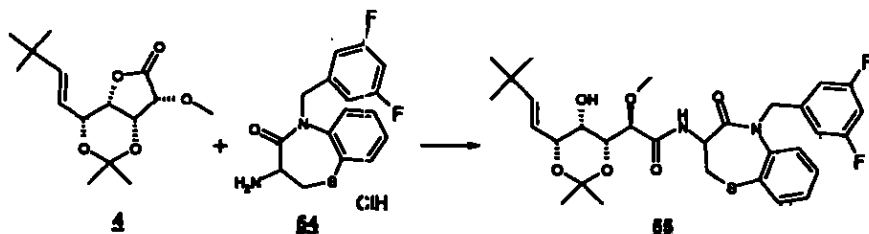
- c) Etapa 3: Preparación de hidrocloreuro de 3-Amino-5-(3,5-difluoro-bencil)-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**54**)



Se ponen 520 mg de **53** (1,24 mmol) en un matraz de 25 mL y se añaden 10 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El conjunto se agita durante 3h a TA bajo argón. Tras la evaporación del disolvente, se obtienen 470 mg de amina **54** en forma de hidrocloreuro que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,25 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,75 (dd, $J = 7,0$ y 11,5 Hz, 1H); 3,94 (dd, $J = 7,0$ y 11,5 Hz, 1H); 5,09 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,24 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 6,97 a 7,15 (m, 3H); 7,33 (m, 1H); de 7,48 a 7,59 (m, 2H); 7,68 (dd, $J = 1,5$ y 7,5 Hz, 1H); 8,63 (s ancho, 3H).

d) Etapa 4: Preparación de (R)-N-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**55**)

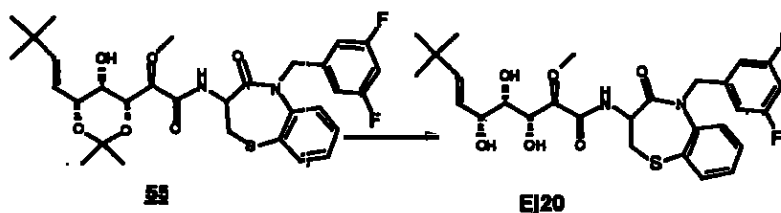


En un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 100 mg de **4** (352 μmol), 251 mg de **54** (0,70 mmol), 146 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,88 mmol), y 2,0 mL de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden 3 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 3 mL de una solución de HCl (1N), y después con 5 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y 3 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad a vacío. Se obtienen 350 mg de un aceite,

que se cromatografía sobre un cartucho de sílice (10g, eluyente, Heptano / AcOEt *en gradiente*: AcOEt 12 a 100%). Se recogen 149 mg de producto deseado **55** (Rdto = 70 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,98 (s, 9H); 1,21 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); de 3,13 a 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,23 (s, 3H); 3,49 (dd, $J = 7,0$ y 11,5 Hz, 1H); 3,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 3,91 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 1H); 4,25 (d ancho, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,46 (m, 1H); 5,04 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 5,18 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 5,43 (dd, $J = 7,0$ y 16,0 Hz, 1H); 5,68 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 6,97 a 7,11 (m, 3H); 7,30 (m, 1H); de 7,46 a 7,57 (m, 2H); 7,65 (dd, $J = 1,5$ y 8,0 Hz, 1H); 8,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

e) Etapa 5: Preparación de N-(5-(3,5-difluoro-bencil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej20**)



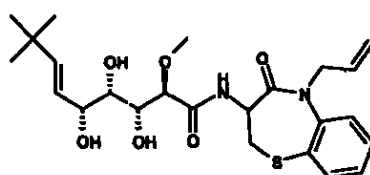
Se mezclan 149 mg de **55** (163 μmol) en 1,2 mL de THF y 2,4 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 4 horas a TA. Después, la solución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 3 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. A continuación, el producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (12g, eluyente, Heptano/AcOEt-*en gradiente*: AcOEt 6 a 50%). Se recogen 45 mg de producto deseado **Ej20** (Rdto = 32 %).

ES: 565(+)=(M+H)(+); 547(+)=(M+H)(+) -H₂O

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,20 (s, 3H); 3,21 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); de 3,32 a 3,47 (m enmascarado, 1H); 3,48 (dd, $J = 7,0$ y 12,0 Hz, 1H); 3,50 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H);

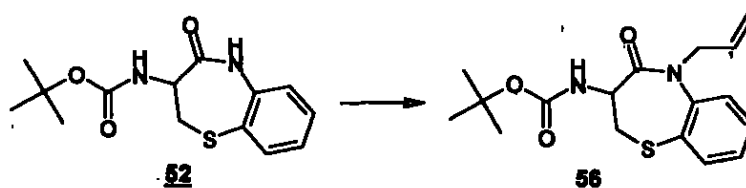
3,92 (m, 1H); 4,30 (m ancho, 2H); 4,45 (m, 1H); 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,03 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,28 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d ancho, J = 16,0 Hz, 1H); de 7,00 a 7,10 (m, 3H); 7,29 (m, 1H); de 7,45 a 7,55 (m, 2H); 7,61 (dd, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 8,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

5 **Ejemplo 21:** N-(5-alil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(E)-
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de (5-alil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**56**)

10



En un matraz de 100 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 25 mL de THF y 660 mg de **52** (2,24 mmol), se introducen a TA 54 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% (2,24 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 452 mg (2,24 mmol) de bromuro de alilo. El medio se deja con agitación durante una noche, se añaden 25 mL de AcOEt y 25 mL de agua al medio de reacción, después se decanta, y la fase orgánica se lava con 20 ml de agua. La fase orgánica se seca, se filtra y después se evapora hasta sequedad. Se recuperan 0,7 g de producto bruto que se cromatografía sobre un cartucho de sílice (20 g) 75 con una mezcla de heptano 75/AcOEt 25. Se recogen 610 mg de producto **56** (Rdto = 81 %).

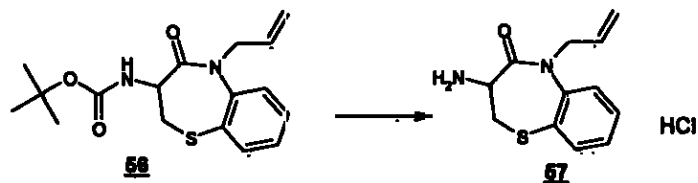
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,32 (s, 9H); 3,04 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,41 (dd, J = 7,5 y 11,5 Hz, 1H); 4,08 (td, J = 7,5 y 11,5 Hz, 1H); 4,30 (dd, J = 6,0 y 16,0 Hz, 1H); 4,60 (dd, J = 4,5 y 16,0 Hz, 1H); 5,04 (d, J = 10,5

25

Hz, 1H); 5,17 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); de 5,69 a 5,81 (m, 1H); de 7,25 a 7,37 (m, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) .

b) Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 3-Amino-5-allyl-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**57**)

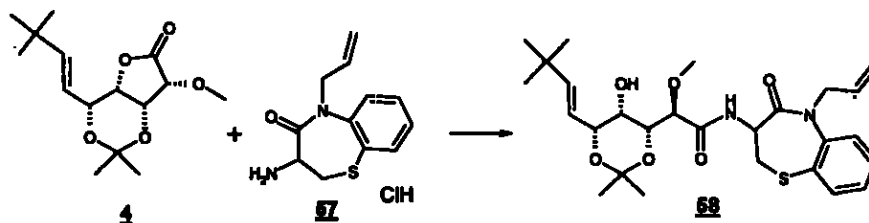
5



Se ponen 610 mg de **56** (1,82 mmol) en un matraz de 25 mL y se añaden 15 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El conjunto se agita durante 3h a TA bajo argón. Tras la evaporación del disolvente, se obtiene un residuo gomoso, que se tritura con éter isopropílico y se filtra, obteniéndose entonces 441 mg de amina **57** en forma de hidrocloreto (sólido crema).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,18 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,72 (dd, $J = 7,0$ y 11,5 Hz, 1H); 3,83 (dd, $J = 7,0$ y 11,5 Hz, 1H); 4,37 (tdd, $J = 1,5 - 6,5$ y 16,0 Hz, 1H); 4,68 (tdd, $J = 1,5 - 5,0$ y 16,0 Hz, 1H); 5,10 (qd, $J = 1,5$ y 10,5 Hz, 1H); 5,24 (qd, $J = 1,5$ y 17,5 Hz, 1H); 5,78 (m, 1H); de 7,30 a 7,40 (m, 1H); de 7,55 a 7,62 (m, 2H); 7,69 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,61 (m extendido, 3H) .

c) Etapa 3: Preparación de (R)-N-(5-Allyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-2-[(4R,5S,6R)-3-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**58**)

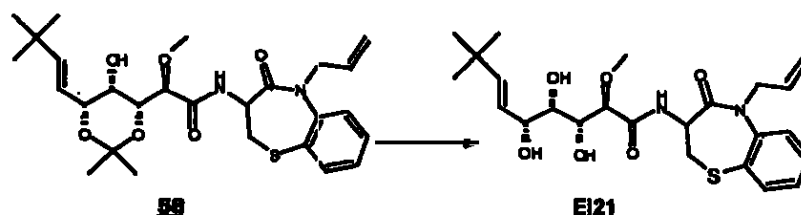


En un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 100 mg de **4** (352 μmol), 191 mg de **57** (0,70 mmol), 146 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,88 mmol), y 2,0 mL de THF. La agitación se

mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden 3 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 3 mL de una solución de HCl (1N), y después con 5 mL de una solución saturada de NaHCO₃ y 3 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad a vacío. Se obtienen 350 mg de un aceite, que se cromatografía sobre un cartucho de sílice (10g, eluyente, Heptano / AcOEt en gradiente: AcOEt 12 a 100%). Se recogen 131 mg de producto deseado **58** (Rdto = 72 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,98 (s, 9H); 1,22 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 3,08 (t, J = 11,5 Hz, 1H); de 3,19 a 3,33 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,43 (m, 1H); 3,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 3,89 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 4,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H); de 4,28 a 4,47 (m, 3H); de 4,53 a 4,64 (m, 1H); 5,05 (d ancho, J = 10,5 Hz, 1H); 5,19 (d ancho, J = 17,5 Hz, 1H); 5,43 (dd, J = 7,5 y 16,0 Hz, 1H); 5,68 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,77 (m, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 1H); de 7,51 a 7,59 (m, 2H); 7,66 (m, 1H); 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

d) Etapa 4: Preparación de N-(5-alil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej21**)



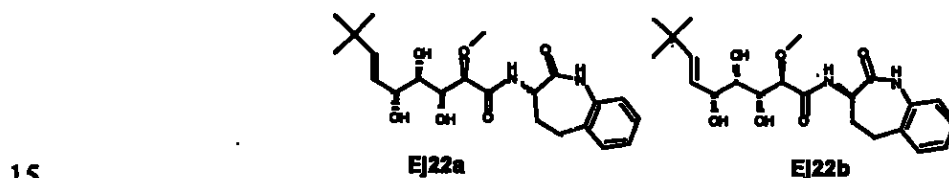
Se mezclan 131 mg de **58** (252 μmol) en 1,25 mL de THF y 2,5 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 4 horas a TA. Después, la solución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 3 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. A continuación, el producto bruto se cromatografía sobre un

cartucho de sílice (12g, eluyente, Heptano/AcOEt-en *gradiente*: AcOEt 6 a 50%). Se recogen 44 mg de producto deseado Ej21 (Rdto = 44 %).

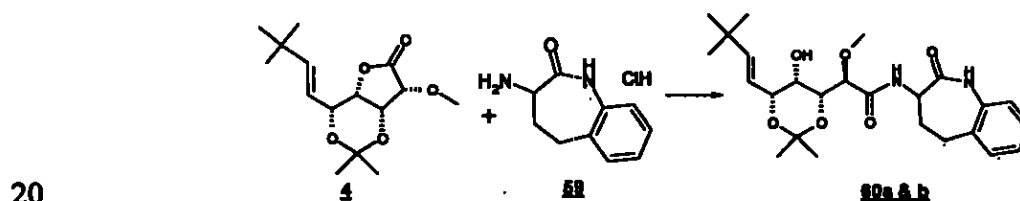
ES: 479(+)=(M+H)(+); 461(+)=(M+H)(+) -H₂O

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,11 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); de 3,25 a 3,32 (m parcialmente enmascarado, 1H); de 3,40 a 3,50 (m, 2H); 3,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,91 (m, 1H); de 4,25 a 4,36 (m, 3H); 4,41 (td, J = 7,0 y 11,5 Hz, 1H); 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,62 (dd ancho, J = 5,5 y 16,5 Hz, 1H); 5,04 (d ancho, J = 10,5 Hz, 1H); 5,19 (d ancho, J = 17,5 Hz, 1H); 5,27 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d ancho, J = 16,0 Hz, 1H); 5,77 (m, 1H); de 7,26 a 7,34 (m, 1H); de 7,51 a 7,57 (m, 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H) .

Ejemplo 22a & b: N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de (R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)-acetamida (**60a & b**)



En un tubo Wheaton se introducen sucesivamente, con agitación y bajo atmósfera de argón, 100 mg de **4** (352 μmol), 150 mg de **59** (0,70 mmol) (puesto en el mercado por Interchim), 146 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,88 mmol), y 2,5 mL de THF. La agitación se mantiene durante 2 días a TA. Se añaden 3 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava con 3 mL de una solución de HCl (1N), formándose un material insoluble en forma de

5

10

20

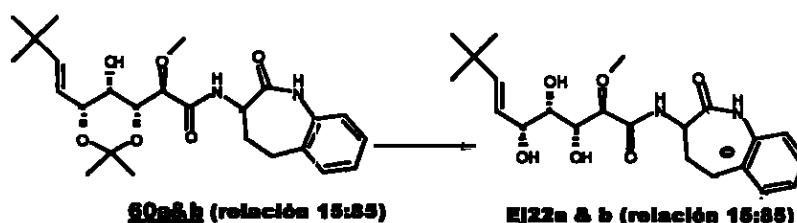
25

25



Ej22a & b (relación 85115)

Se mezclan 53 mg de **60a & b** (relación 85:15) (115 μ mol) en 0,6 mL de THF y 1,15 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 5 horas a TA. Después, la solución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 5 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. Se obtienen 32,5 mg de producto deseado **Ej22a & b** (relación 85:15) (Rdto= 67%).



10

Se mezclan 57 mg de **60a & b** (relación 15:85) (124 μ mol) en 0,65 mL de THF y 1,24 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 5 horas a TA. Después, la solución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 5 mL de AcOEt.

15 Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. Se obtienen 40,7 mg de producto deseado **Ej22a & b** (relación 15:85) (Rdto= 78%).

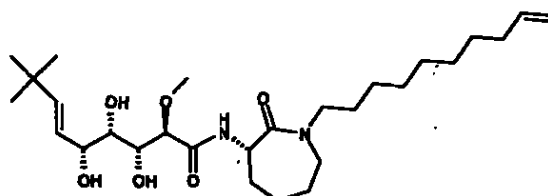
ES: 421(+)=(M+H)(+); 403(+)=(M+H)(+) -H₂O

20 RMN ¹H (300 MHz ,DMSO-d₆), δ (ppm) para **Ej22a**: 0,96 (s, 9H); 2,07 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); de 2,63 a 2,80 (m, 2H) ; 3,23 (s, 3H); de 3,25 a 3,36 (m enmascarado, 1H) ; 3,53 (m, 1H); 3,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,95 (m, 1H); de 4,17 a 4,32 (m, 2H); 4,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 4,53 (m ancho, 1H); 5,31 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,63 (d ancho, J = 16,0 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,23 a 7,32 (m,2H); 8,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 9,89 (s, 1H).

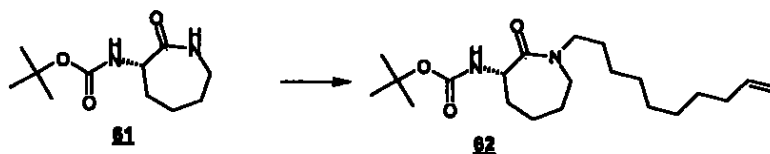
25 RMN ¹H (300 MHz ,DMSO-d₆), δ (ppm) para **Ej22b**: 0,96 (s, 9H); 2,07 (m, 1H); 2,32 (m, 1H); de 2,65 a 2,80 (m, 2H) ; 3,23 (s, 3H) ; de 3,24 a 3,36 (m enmascarado, 1H) ; 3,53 (m, 1H); 3,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); de

4,13 a 4,42 (m, 3H); 4,52 (m ancho, 1H); 5,29 (dd, J = 6,5 y 15,5 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,22 a 7,32 (m, 2H); 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 9,84 (s, 1H)

Ejemplo 23: N-(1-dec-9-enil-2-oxo-perhidro-azepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



a) Etapa 1: Preparación de (S)-(1-Dec-9-enil-2-oxo-perhidro-azepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**62**)



10

Se ponen 41,2 mg (1,2 mmol) de NaH en suspensión en aceite en 3 mL de DMF. Se añaden a esta solución 228,3 mg (1 mmol) de compuesto **61** (puesto en el mercado por Senn Chemical AG) disuelto en 2 mL de DMF. A continuación, se añaden gota a gota 1,05 g de 10 bromo-1-deceno (4,8 mmol). Se agita a TA durante 5h, y la mezcla se vierte sobre hielo. La fase acuosa se extrae tres veces con AcOEt y las fases orgánicas se lavan con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y evaporan a sequedad. Se obtienen 1,6 g de producto bruto, que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano 80 /AcOEt 20. Se recuperan 1,31g de producto **62** en forma de un aceite incoloro (Rdto=80%).

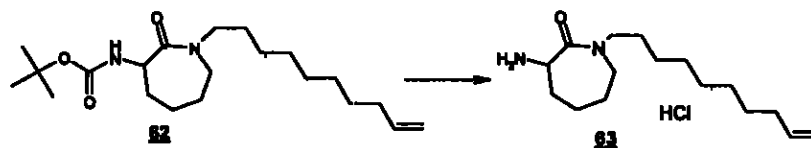
20

ES: (M+H)⁺ = 367⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,42 (d, 1 H); 5,70 (m, 1 H); 4,97 (m, 2 H); 4,22 (m, 1 H); 3,50 a 3,20 (m, 4H); 2,00 (q, 2 H); 1,85 a 1,15 (m, 18H), 1,38 (s, 9 H)

25

b) Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de (S)-3-Amino-1-dec-9-enil-perhidro-azepin-2-ona (**63**)



5

Se ponen 1,3 g de **62** (3,55 mmol) en un matraz de 250 mL y se añaden 90 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El conjunto se agita durante 3h a TA bajo argón. Tras la evaporación del disolvente, se obtienen 1,23 g de amina **63** en forma de hidrocloreto que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

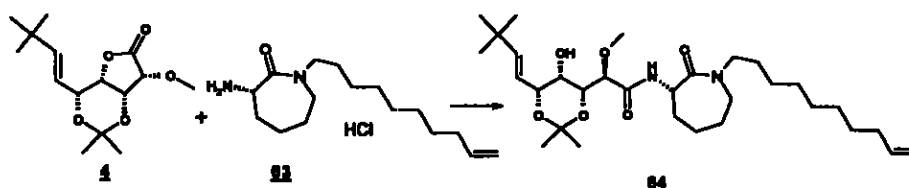
10

ES: $(M+H)^+ = 303^+$

RMN ^1H (400MHz, DMSO d_6), δ (ppm: 8,13 (s ancho, 1 H); 5,80 (m, 1 H); 4,95 (m, 2 H); 4,22 (m, 1 H); 3,70 a 3,25 (m, 4 H); 2,00 (q, 2H); 1,90 a 1,20 (m, 18 H)

15

c) Etapa 3: Preparación de (R)-N-(1-Dec-9-enil-2-oxo-perhidro-azepin-3-il)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**64**)



20

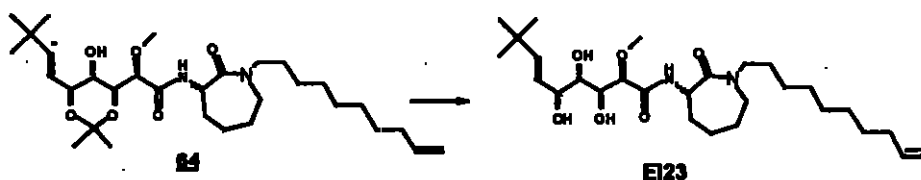
En un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 85 mg de **4** (300 μ mol), 136 mg de **63** (445 μ mol), 149 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,90 mmol), y 1,5 mL de THF. La agitación se mantiene durante 48 horas a TA. Se añaden 20 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 20mL de una solución de HCl (1N) y 20 mL de agua saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad a vacío. Se obtienen 270 mg de un aceite que se cromatografía sobre un

25

cartucho de sílice (8g, eluyente, CH₂Cl₂ 98/MeOH 2). Se recogen 140 mg de producto deseado **63** (Rdto = 85 %; Rf: 0,2).

ES: (M+H)⁺ = 551+

- 5 d) Etapa 4: Preparación de N-(1-dec-9-enil-2-oxo-perhidro-azepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej23**)



- 10 Se mezclan 140 mg de **64** (254 μ mol) en 2,8 mL de THF y 2,8 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 4 horas a TA. Después, la solución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 3 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a
- 15 sequedad, para dar 101 mg de producto bruto, que se cromatografía sobre un cartucho de sílice (12g, eluyente, CH₂Cl₂/Isopropanol en gradiente: Isopropanol 3). Se recogen 69 mg de producto deseado **Ej23** (Rdto = 53%, Rf: 0,15).

IC: 511(+)=(M+H)(+)

- 20 RMN ¹H (400 MHz , DMSO-d₆) , ppm (δ): 0,97 (s, 9H); de 1,17 a 1,39 (m, 12H); 1,44 (m, 2H); de 1,60 a 1,91 (m, 4H); 2,00 (m, 2H); de 3,20 a 3,36 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,26 (s, 3H); de 3,50 a 3,60 (m, 2H); 3,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,38 (m ancho, 1H); de 4,46 a 4,54 (m, 2H); 4,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,93 (d ancho, J = 11,0 Hz, 1H); 4,99 (d ancho, J =
- 25 17,5 Hz, 1H); 5,33 (dd, J = 6,5 y 16,0 Hz, 1H); 5,64 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,79 (m, 1H); 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H) .

IR (CCl₄): 3374; 2931; 2858; 1643; 1513; 1486; 1433; 1114; 974 & 912 cm⁻¹

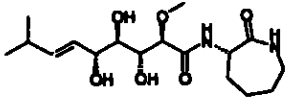
Actividad antiproliferativa de los productos preparados:

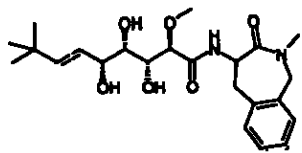
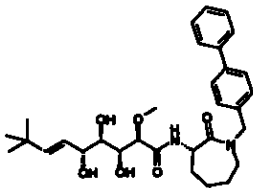
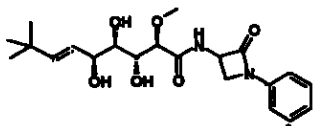
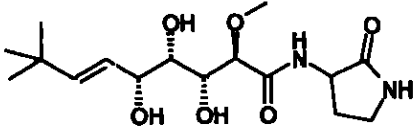
Se ha determinado la actividad antitumoral de los productos 1 a 10 midiendo la inhibición de la proliferación celular de células Hep-G2. Las células se siembran en medio de cultivo celular a una concentración de 1000 células por pocillo y se incuban durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂.

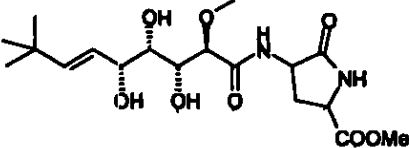
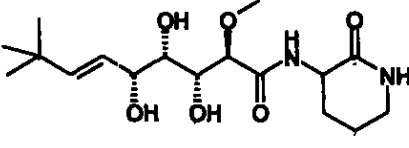
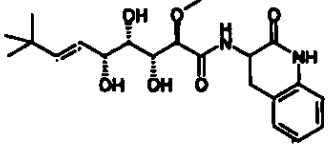
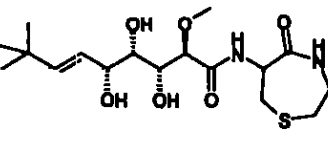
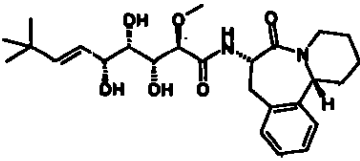
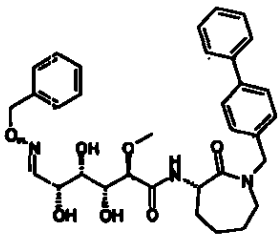
- 5 Medio utilizado para el cultivo de células Hep-G2 y HCT-116: Medio de Eagle, modificado por Dubelcco/Mezcla F12 de Ham (Gibco); NEAA (10%; aminoácidos no esenciales, Gibco); piruvato de sodio (1%, Gibco); L-glutamina (1%, Gibco); Suero vacuno fetal (5%; PAA).

- 10 Al cabo de 4 horas, los productos de ensayo se disuelven en una mezcla de DMSO/medio de cultivo celular, se añaden a concentraciones variables y las mezclas resultantes se incuban durante 72 horas a 37°C y 5% de CO₂. El contenido intracelular de ATP se ha medido utilizando el reactivo de ensayo CellTiterGlo (Promega).

- 15 Los resultados de los ensayos de proliferación celular se muestran en la tabla 1, a continuación:

Ejemplo	Estructura	IC 50 (µM)/HEP G2
Bengamida E		7,0

Ej1		0,17
Ej2		1,3
Ej3		0,48
Ej4		3,10

Ej5		26,70
Ej6		1,19
Ej7		1,11
Ej8		0,83
Ej9		3,6
Ej10		18,3

- Tabla 1 -

La actividad antiproliferativa de los productos de los ejemplos de la tabla 2 se ha determinado por medida de la inhibición de la proliferación celular de células HCT116. Las células se siembran en un medio de cultivo de células a una concentración de 10000 células por pocillo, en 0,17 mL de medio, y 20 μ L de producto de ensayo, a diferentes concentraciones y se añaden 10 μ L

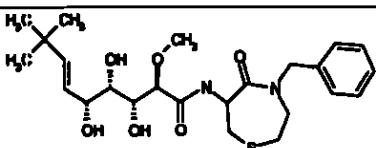
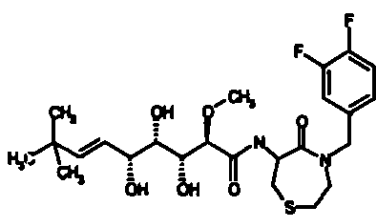
de [metil-14C]Timidina (100 µCi/ml – actividad específica 47,90 mCi/mmol; NEN Technologies referencia NEC568 lote 3550-001), y después las células se incuban a 37°C y 5% de CO₂.

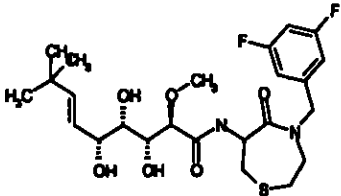
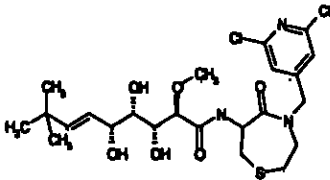
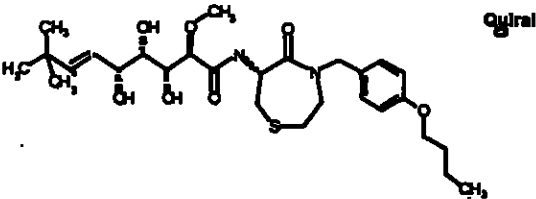
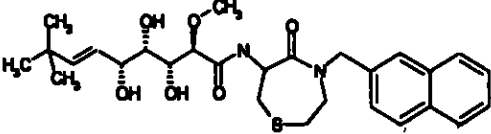
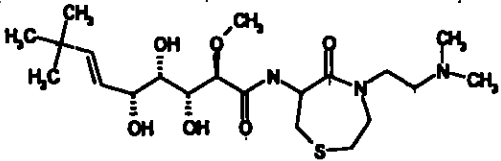
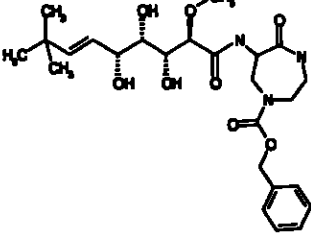
Medio utilizado para el cultivo de células HCT116 : medio DMEM 2 mM L-glutamina, 200 UI/ml penicilina, 200 µg/ml estreptomicina y 10% (V/V) de suero fetal de ternera (Life Technologies).

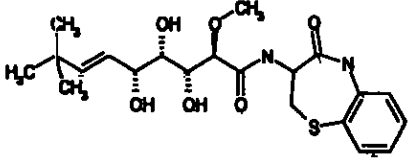
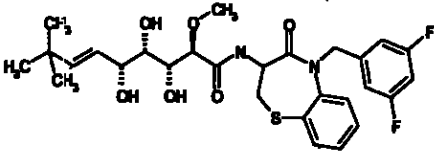
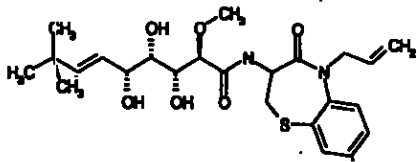
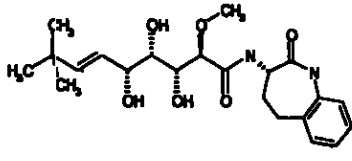
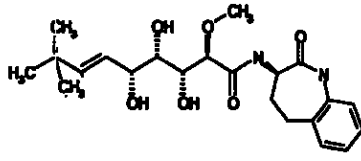
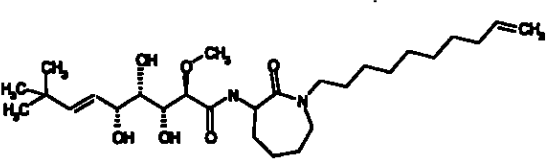
Después de 48 horas, la incorporación de ¹⁴C-timidina se cuenta en un contador de centelleo líquido 1450 Microbeta Wallac Trilux. Los resultados R se expresa en cpm (cuentas por minuto) y se convierte en porcentaje de inhibición de crecimiento GI% haciendo primeramente la sustracción de la medio del número de cpm de los pocillos sin células B y dividiendo a continuación por el número de cpm de los pocillos de células no tratadas C que comprenden 20µL de medio de dilución del producto que contiene 1% de etanol. (GI % = (R - B) x 100 / C %).

Los valores de CI50 se calculan con ayuda de la ecuación 205 de la aplicación XLFit (IDBS Company, UK) por análisis de regresión no lineal utilizando el algoritmo Marquardt (Donald W. MARQUARDT, J.Soc.industry.appl, vol 11, No. 2, Junio, 1963).

Los productos de la tabla 2 presentan una CI50 sobre las células HCT116 generalmente inferior a 30µM, y preferentemente inferior a 100nM.

Ejemplo	Estructura
Ej11	
Ej12	

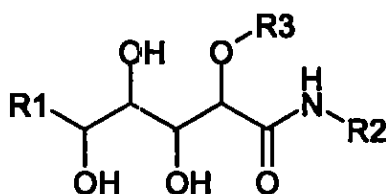
Ej13	
Ej14	
Ej15	 Optical
Ej16	
Ej17	
Ej18	

Ej19	
Ej20	
Ej21	
Ej22a	
Ej22b	
Ej23	

- Tabla 2 -

REIVINDICACIONES

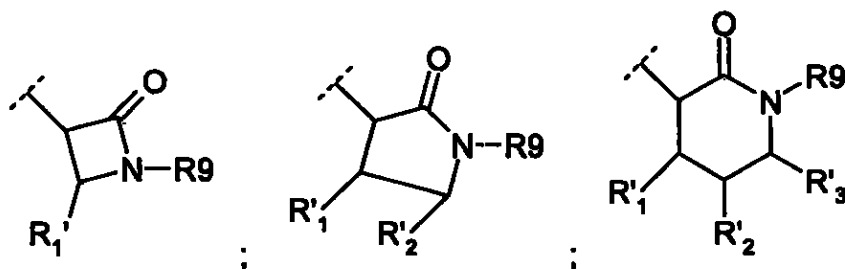
1. Producto que comprende una cadena polihidroxílica de fórmula general (I) siguiente:



5 caracterizado por que

(i) R1 se selecciona independientemente del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilenº, heterocicloalquilenº, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroaralquilo, arilalquilenº, heteroarilalquilenº, -C(R4)=N-O(R5), en el que R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, -alquilo(C1-C6), -alquil(C1-C6)-arilo, -alquil(C1-C6)-heteroarilo,

(ii) R2 se selecciona independientemente del grupo constituido por:



- R9 se selecciona del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), O(R10), R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre un par de electrones no enlazantes, H, -alquilo, -alquilenº, -alquinilo, -alquilo halogenado, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, -alquil-aril-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente elegido entre OH,

halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo, -N(CH₃)₂, -NH₂, -CONH₂,

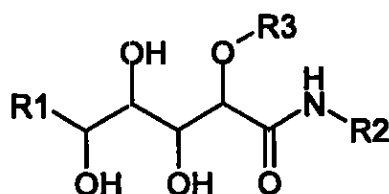


- 5 cada uno de los Rz se selecciona independientemente del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -
- 10 alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo;

y R₁, R₂, y R₃ se seleccionan independientemente entre H, R9 o unidos entre sí y con R9 pueden formar un ciclo alifático o aromático que comprende de 5 a 7 miembros, y de 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre O, S, N.

- 15 (iii) R3 se selecciona del grupo constituido por -alquilo(C1-C6), -alquil(C1-C6)-arilo, -alquil(C1-C6)-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -arilalquileno, -heteroarilalquileno.

2. Producto que comprende una cadena polihidroxílica de fórmula general (I) siguiente:

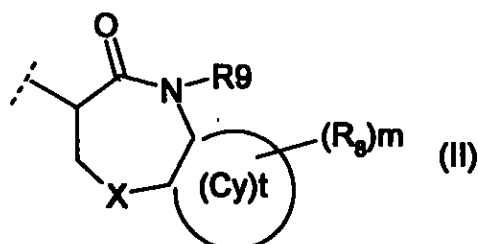


20

caracterizado por que

(i) R1 se selecciona independientemente del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilenó, heterocicloalquilenó, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroaralquilo, arilalquilenó, heteroarilalquilenó, -C(R4)=N-O(R5), en el que R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, -alquilo(C1-C6), -alquil(C1-C6)-arilo, -alquil(C1-C6)-heteroarilo,

(ii) R2 se elige entre los heterociclos de fórmula general (II) siguiente:



- R9 se selecciona del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), O(R10), R10;

- X se selecciona entre CH₂, O, S, SO, SO₂, NO, N(Ry) en el que Ry se selecciona independientemente del grupo constituido por R9;

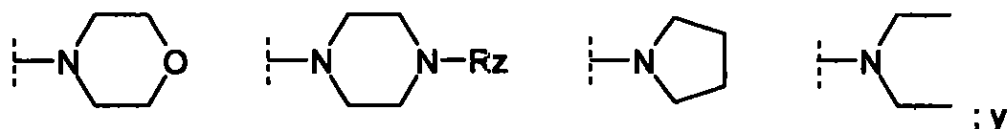
- Cy es (i) un enlace o (ii) un ciclo alifático o aromático que comprende 5 a 7 miembros y 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre O, S y N;

- t tiene el valor 0 o 1;

- cada R8 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, F, Cl, Br, N(R10)₂, NO₂, CN, COO(R10), CONH(R10), O(R10), R10 y m toma los valores 0, 1, 2, 3, o 4;

- cada R10 se selecciona independientemente entre un par de electrones no enlazantes, H, -alquilo, -alquilenó, -alquinilo, -alquilo halogenado, -alquil-arilo, -alquil-heteroarilo, -alquil-aril-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -

alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo, -N(CH₃)₂, -NH₂, -CONH₂,

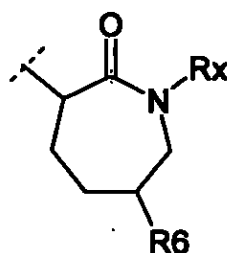


- 5 cada uno de los Rz se selecciona independientemente del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -
10 alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo;

(iii) R3 se selecciona del grupo constituido por -alquilo(C1-C6), -alquil(C1-C6)-arilo, -alquil(C1-C6)-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -arilalquileno, -heteroarilalquileno,

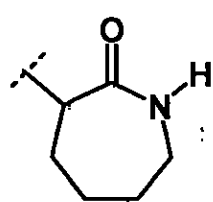
con la condición de que:

- 15 1) cuando R3 es metilo y R1 es CH=C(R4)(R5), siendo R4 = H y R5 = alquilo C1-C4, entonces R2 no es:



- 20 en la que Rx se elige entre H, alquilo, cicloalquilo, acilo, y en la que R6 se elige entre H, OH, OCO-G, OCO-G-O-G-alquilo, donde G se elige entre alquilo, alquileno, arilo, heteroarilo;

- 2) cuando R2 es .



, entonces R1 no es:

- (i) 3,3-dimetilbutenilo,
- (ii) 3-metilbut-1-enilo;

5 3) cuando R3 es metilo, X es $-\text{CH}_2-$, t es 0, y R1 es $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, entonces R9 no es $-(\text{CH}_2)-\text{fenilo}$, $-(\text{CH}_2)-\text{piridina}$, $-\text{alquil}(\text{C1}-\text{C6})-\text{OH}$;

10 4) cuando R3 es metilo, X es $-\text{CH}_2-$, t es 0, y R9 es H, entonces R1 no es $-\text{CH}=\text{CH}-\text{fenilo}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{ciclohexano}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{alquilo}$, $-\text{ciclopropano}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{fenilo}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{ciclohexeno}$.

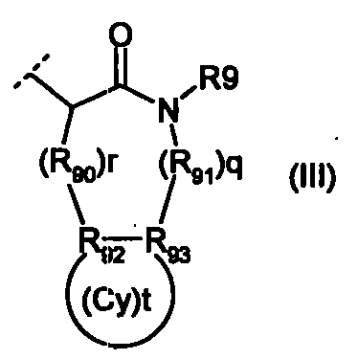
3. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que R1 se selecciona entre $-\text{CH}=\text{C}(\text{R11})(\text{R12})$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}(\text{R4})$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{R4})$; en el que R11, R12 se seleccionan independientemente entre H, alquilo(C1-C6); y por que R2 es una lactama.

15 4. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R3 es metilo.

5. Producto según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, caracterizado por que R1 es (E) $-\text{CH}=\text{C}(\text{R11})(\text{R12})$, en el que R11 es H, y R12 es alquilo(C1-C6).

20 6. Producto según la reivindicación 5, caracterizado por que R1 se elige entre (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

7. Producto caracterizado por que R1 se selecciona entre -CH=C(R11)(R12), -CH=N-O(R4), -CH=N(R4); en el que R11, R12 se seleccionan independientemente entre H, alquilo(C1-C6); y porque R2 es una lactama de fórmula general (III) siguiente:

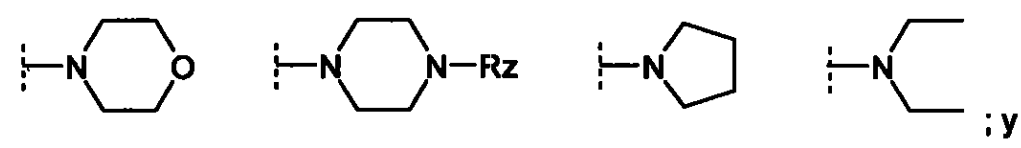


5

en la que:

- R9 se selecciona del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo,

10



15

cada uno de los Rz se selecciona independientemente del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo;

20

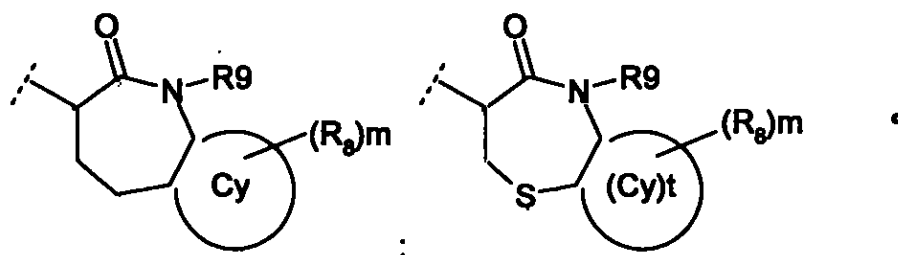
- R90 y R91 son cada uno -CH2-;
- q y r tienen, cada uno independientemente, un valor seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

- Cy es (i) un enlace o (ii) un ciclo alifático o aromático que comprende 5 a 7 miembros y 0 a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre O, S y N;

- t tiene el valor 0 o 1;

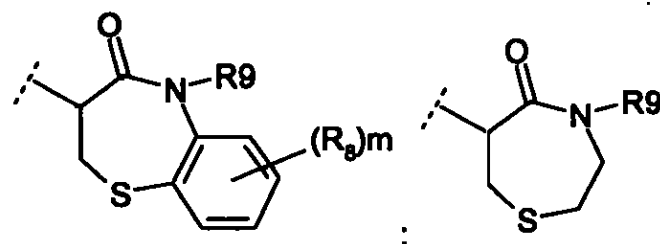
- R_{92} y R_{93} se eligen cada uno entre C, CH, N, NH, O, y S, entendiéndose que cuando uno de R_{92} y R_{93} es NH, O, o S, entonces $t = 0$.

8. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado por que R2 se selecciona del grupo constituido por:



en las cuales R9, Cy, t, R8 y m son tal como se definen en la reivindicación 2.

9. Producto según la reivindicación 8, caracterizado por que R2 se selecciona del grupo constituido por:

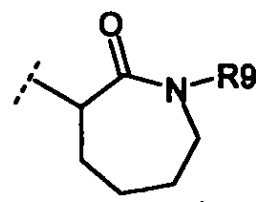


en la que:

- R9 se selecciona del grupo formado por H, alqueno, -alquil(C1-C6)-fenilo, -alquil(C1-C6)-fenilo halogenado, -alquil(C1-C6)-fenil-O-alquilo, -alquil(C1-C6)-piridina, -alquil(C1-C6)-piridina halogenado, -alquil(C1-C6)-naftilo, -alquil(C1-C6)-N(CH₃)₂;

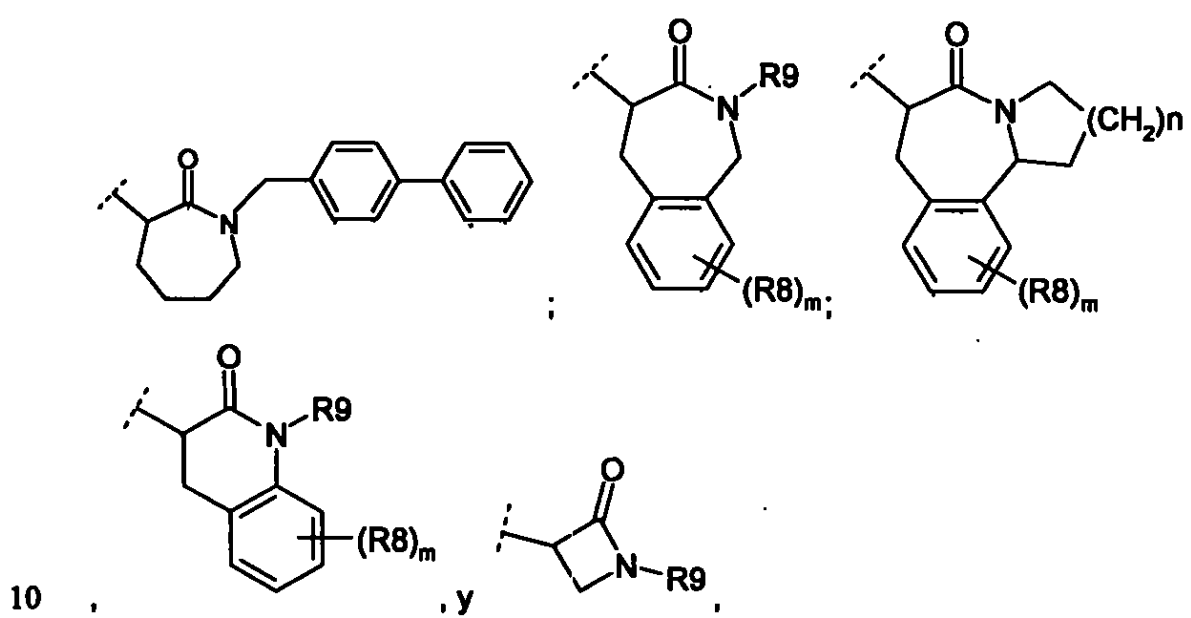
y R8 y m son tal como se definen en la reivindicación 2.

10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado por que R2 se selecciona del grupo constituido por:



5 en las cuales R9 es un alqueno o un fenilo sustituido con 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R8 tal como se define en la reivindicación 2.

11. Producto según la reivindicación 7, caracterizado por que R2 se selecciona del grupo constituido por:



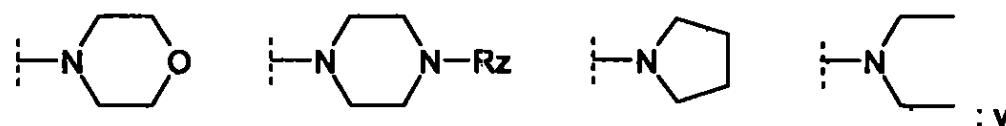
en la que:

- (i) m tiene los valores 0, 1, 2, 3 o 4;
 - (ii) n tiene los valores 0, 1, 2 o 3;
 - (iii) cada uno de los R8 se selecciona independientemente del grupo
- 15 constituido por H, F, Cl, Br, N(R10)₂, NO₂, COO(R10), CONH(R10), O(R10),

R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre H, -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo,

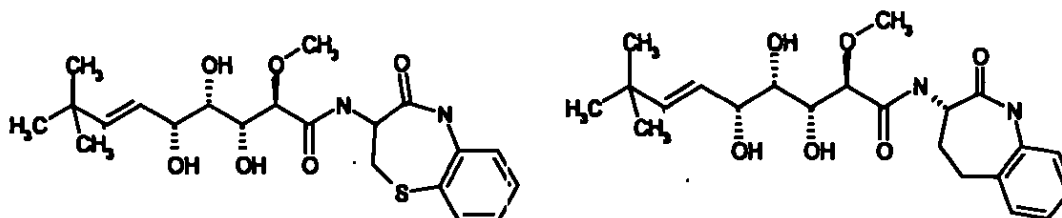


(iv) cada uno de los R9, RY, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo,

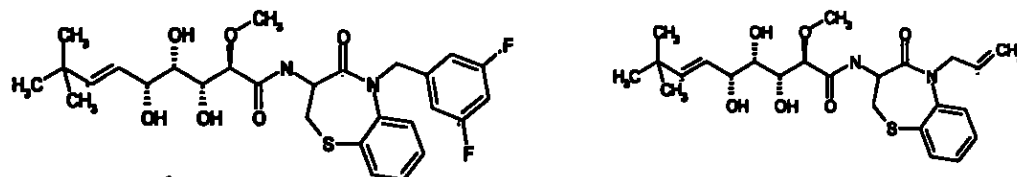


(v) cada uno de los Rz, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10, en el que cada R10 se selecciona independientemente entre -alquilo(C1-C4), -alquilo(C1-C4) halogenado, -alquil(C1-C4)-arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, en el que cada R10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, -alquilo(C1-C4), -O-alquilo(C1-C4), -alquil(C1-C4)-arilo, arilo, -alquil(C1-C4)-heteroarilo, -heteroarilo,

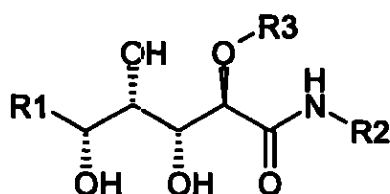
12. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que se selecciona entre:



5



13. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que la conformación absoluta de la cadena polihidroxílica es:



10 14. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que está en forma:

- 1) no quiral, o
- 2) racémica, o
- 3) enriquecida en un estereoisómero, o

15 4) enriquecida en un enantiómero;

y por que está opcionalmente salificada.

15. Composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

5 17. Utilización según la reivindicación 16, caracterizado por que el estado patológico es el cáncer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/002932

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D223/12 A61K31/55 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GROWEISS A ET AL: "CYTOTOXIC METABOLITES FROM AN AUSTRALIAN COLLECTION OF THE SPONGE JASPIS SPECIES" JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, vol. 62, 1999, pages 1691-1693, XP002310389 ISSN: 0163-3864 page 1691	1-17
Y	KINDER F R ET AL: "SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF ESTER-MODIFIED ANALOGUES OF BENGAMIDE B" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, pages 3692-3699, XP002310388 ISSN: 0022-2623 figure 1; table 2	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2006

Date of mailing of the international search report

19/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5616 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/002932

146

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/39990 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; PHILL) 23 May 2002 (2002-05-23) example 2	1-17
Y	WO 00/29382 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; KINDE) 25 May 2000 (2000-05-25) claim 1	1-17
Y	WO 01/85697 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; KINDE) 15 November 2001 (2001-11-15) page 37	1-17
P,Y	WO 2005/014574 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; BAIR, KENNETH, WALTER; KINDER, FRED) 17 February 2005 (2005-02-17) the whole document	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

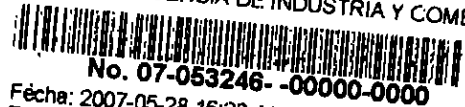
Information on patent family members

International application No

PCT/FR2005/002932

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0239990	A	23-05-2002	AU	1702002 A	27-05-2002
			EP	1337854 A2	27-08-2003
			JP	2004514122 T	13-05-2004
WO 0029382	A	25-05-2000	AT	264309 T	15-04-2004
			AU	748016 B2	30-05-2002
			AU	1506000 A	05-06-2000
			BR	9915436 A	07-08-2001
			CA	2347773 A1	25-05-2000
			CN	1326445 A	12-12-2001
			CZ	20011707 A3	15-08-2001
			DE	69916488 D1	19-05-2004
			DE	69916488 T2	24-03-2005
			EP	1131297 A1	12-09-2001
			ES	2221463 T3	16-12-2004
			HU	0104224 A2	28-03-2002
			JP	3550545 B2	04-08-2004
			JP	2002529536 T	10-09-2002
			NO	20012428 A	17-07-2001
			PL	347633 A1	22-04-2002
			PT	1131297 T	31-08-2004
			SK	6692001 A3	08-10-2001
			TR	200101366 T2	22-10-2001
			ZA	200103419 A	26-06-2002
WO 0185697	A	15-11-2001	AU	9520601 A	20-11-2001
			BR	0110641 A	18-03-2003
			CA	2405892 A1	15-11-2001
			CN	1429213 A	09-07-2003
			EP	1282604 A1	12-02-2003
			JP	2003532711 T	05-11-2003
WO 2005014574	A	17-02-2005	AU	2004263287 A1	17-02-2005
			CA	2533335 A1	17-02-2005
			EP	1651633 A1	03-05-2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053246-00000-0000

Fecha: 2007-05-28 16:23:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,462
FECHA : MAYO 7 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00:10-6	55800353	07/05/2007	43,849,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 12457 841 020 9

Expediente No		No de Folio
07053246.		
Item	No de unidades	
1 CD		
2 DVD		
3 REVISTA		
4 LIBRO		
5 PERIODICO		
6 DISQUETES		
7 SOBRE DE MANILA		
8 SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9 SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10 OTROS: ☒	1	☒

Observaciones:

un sobre blanco q1 contiene arte final.



No. 07-053246-00000-0000

Fecha: 2007-05-28 16:23:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

SUPERINTENDENCIA

150

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eduar Navarro

Firma Responsable

Fecha 28-05-07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

157

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 53246
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/002932
	Fecha inicio fase nacional	29/06/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10959

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (FCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 SET. 2007
adpa11

100

100