



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-124867

54. TÍTULO

2-ALCOXI-3,4,5-TRIHIDROXI-ALQUILAMIDA-BENZOTIAZEPINAS,

SU PREPARACION, COMPOSICIONES QUE LAS CONTEENEN Y

UTILIZACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO
438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

99

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124867- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 16:58:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

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: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 Avenue de France
F-75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.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**
c/o Sanofi Aventis,
Département Brevets – Tri E2/300,
20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony,
Francia3. **Frédérico NARDI**
c/o Sanofi Aventis,
Département Brevets – Tri E2/300,
20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony,
Francia2. **Yannick BENEDETTI**
c/o Sanofi Aventis,
Département des Brevets – Tri E2/300,
20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony,
Francia4. **Alain COMMERCON**
c/o Sanofi Aventis,
Département des Brevets – Tri E2/300,
20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/000867Fecha: 23 de mayo de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/135294 A3Fecha: 29 de noviembre de 2007

6

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

7

Clasificación Internacional (51) C07C 281/010

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

24 de mayo de 2006

(31) Número de Solicitud

0604735

9

Comprobante de pago No.: 08-88.417**Fecha:** 10 de noviembre de 2008

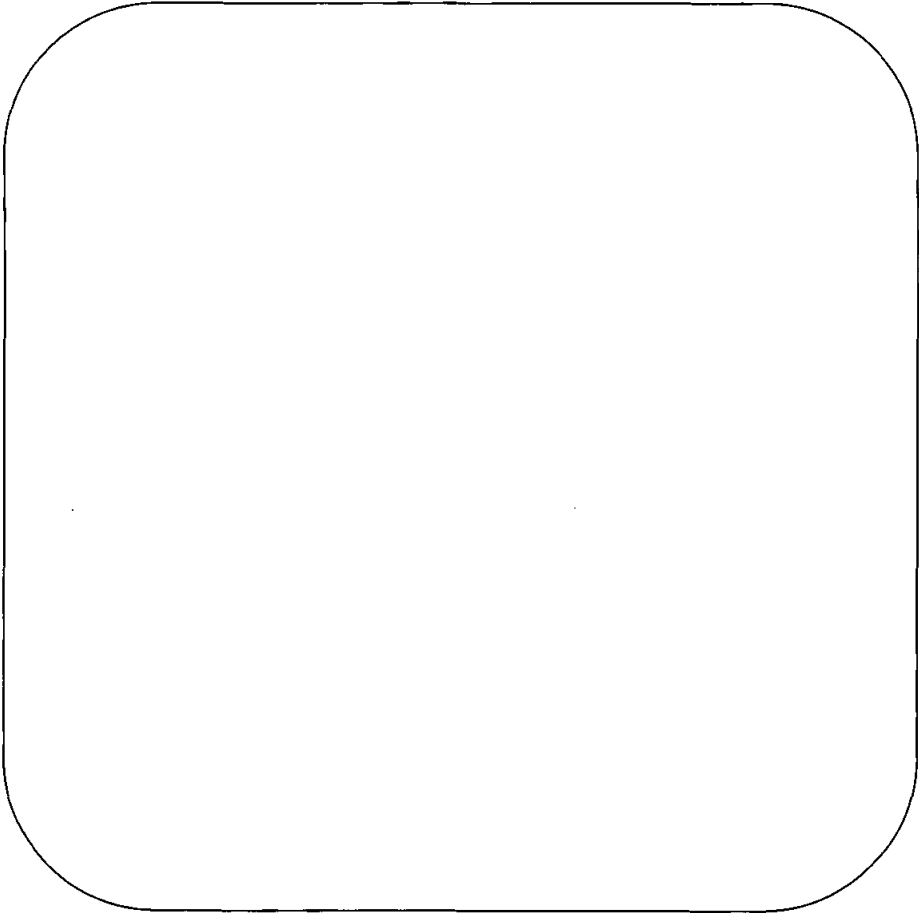
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ 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

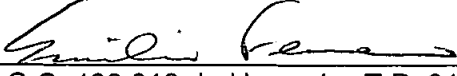
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/135294 A3

Descripción:

Páginas 59 en el idioma original

Páginas 55 en español

Reivindicaciones: Número (s) 30

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 43 N° 72-35
BOGOTÁ, 3 - COLOMBIA

179

ME-43

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

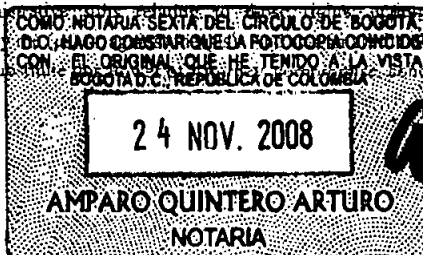
14775
7804

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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, o 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 (conférimos) 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, ejerzan 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, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales 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, oposiciones u observaciones, 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits and suits instituted by me (us) in any manner they may submit.



promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessus

AGOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *M. Koenig*

3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*

4. - est revêtu du sceau de *la Haute*

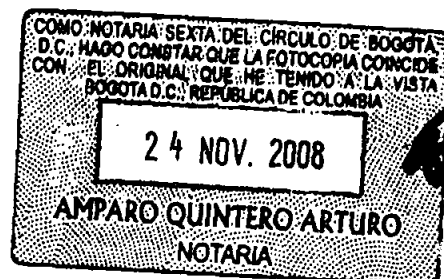
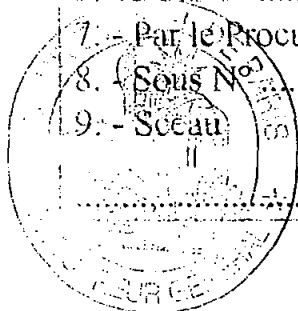
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

7. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *81902/2005*

9. - Sceau Le *signature*



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS

Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

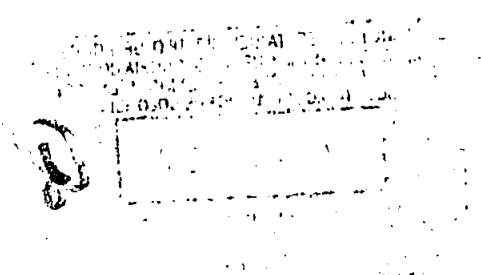
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1.	Pays :	
2.	Le présent acte public	
3.	a été signé par	
4.	agissant en qualité de	
	est revêtu du sceau/cachet de/du	
Attesté		
5.	à	6. le
7.	par	
8.	N°	
9.	Sceau/cachet :	10. Signature :



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

24 NOV. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

ATTESTE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *M^{re} KACIE*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *Aca. E.T.U.D.E.*

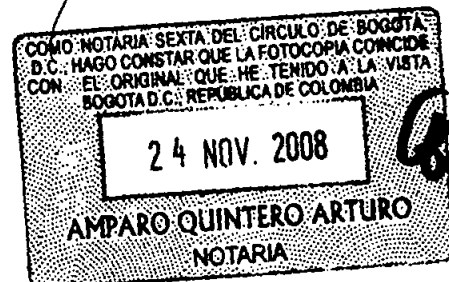
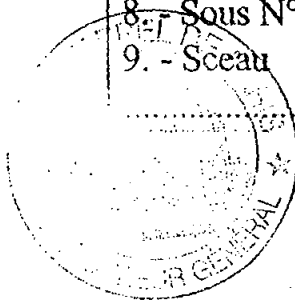
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *81.903*

9. - Sceau Le. *[Signature]*



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER** (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por **EMILIO FERRERO** el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

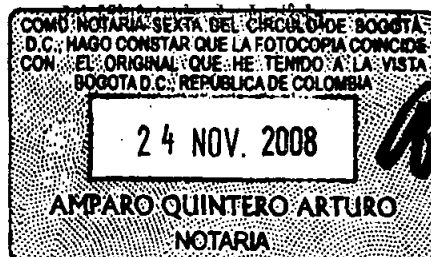
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N. 471 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RECOLECCION DEL AÑO DEL
5 DE SEPT. 2005



8

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

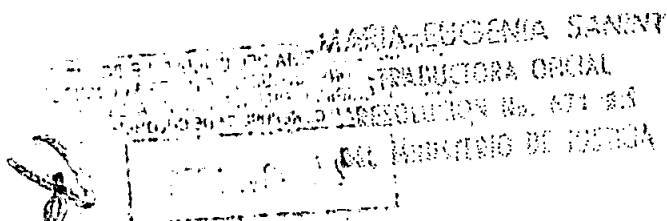
5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

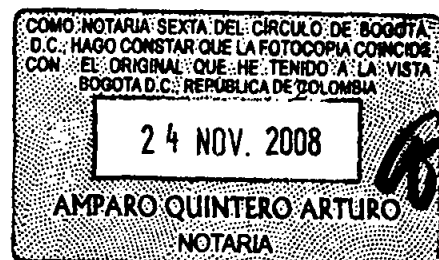
10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005



[Signature]
TRANDUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 471 DEL
20 DE JULIO DE 2005
del Ministerio de Justicia



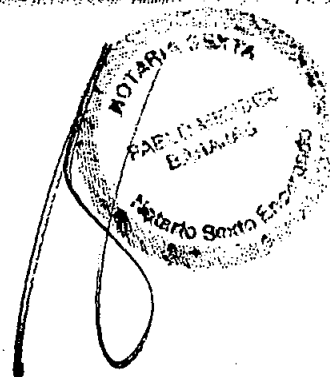
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JEF DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Sanin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES/LON AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

uccs
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243
Sanin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

24 NOV. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(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
29 novembre 2007 (29.11.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/135294 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 281/10 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)
C07D 307/32 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000867

(22) Date de dépôt international : 23 mai 2007 (23.05.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0604735 24 mai 2006 (24.05.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ZHANG,
Jidong [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets
- Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony
(FR). BENEDETTI, Yannick [FR/FR]; c/o Sanofi-Aven-
tis, Département Brevets - Tri E2/300, 20, avenue Ray-
mond Aron, F-92160 Antony (FR). NARDI, Frédéric
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets - Tri
E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
COMMERCON, Alain [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets - Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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), eurasien (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, MT, 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 :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 17 janvier 2008

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

(54) Title: 2-ALKOXY-3,4,5-TRIHIDROXY-ALKYLAMIDE-BENZOTHIAZEPINES, THE PREPARATION AND USE
THEREOF, AND COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

(54) Titre : 2-ALCOXY-3,4,5-TRIHIDROXY-ALKYLAMIDE-BENZOTHIAZEPINE, LEUR PRÉPARATION, COMPOSI-
TIONS LES CONTENANT ET UTILISATION

(57) Abstract: The invention especially relates to 2-alkoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamide-benzothiazepines, the preparation thereof,
compositions containing the same, and the use thereof as medicaments, especially anticancer drugs.

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

WO 2007/135294 A3

2-ALCOXY-3,4,5-TRIHYDROXY-ALKYLAMIDE-BENZOTHIAZEPINE, LEUR
PREPARATION, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION

La présente invention concerne notamment des 2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamide-benzothiazépines, leur préparation, des compositions les
5 contenant, et leur utilisation comme médicament.

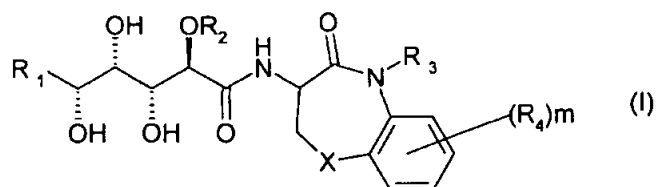
Plus particulièrement, et selon un premier aspect, l'invention concerne des 2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamide-benzothiazépines utiles comme agents anticancéreux.

Des 2-méthoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamides ont été décrits dans US
10 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),
15 51(23), 4494-7 ; J. Org. Chem. (2001), 66(5), 1733-41 ; J. Med. Chem. 2001, 44, 3692-9.

Le problème que se propose de résoudre la présente invention est d'obtenir de nouveaux produits présentant une activité anticancéreuse. En plus du maintien d'une activité anticancéreuse, certains de ces nouveaux produits
20 peuvent également présenter des propriétés avantageuses en relation avec leur activité pharmacologique, telle que leur pharmacocinétique, biodisponibilité, solubilité, stabilité, toxicité, absorption ou métabolisme.

La présente invention a pour objet les produits répondant à la formule
25 générale (I) suivante :

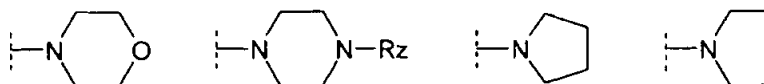


dans laquelle :

- a) R_1 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyl(C1-C12)alkyle, cycloalkyl(C2-C12)alcényle, cycloalkyl(C2-C12)alcynyle, hétérocyclyl(C1-C12)alkyle, hétérocyclyl(C2-C12)alcényle, hétérocyclyl(C2-C12)alcynyle, aryl(C1-C12)alkyle, aryl(C2-C12)alcényle, aryl(C2-C12)alcynyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C2-C12)alcényle, hétéroaryl(C2-C12)alcynyle, le groupe aryle de chaque R_1 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes;
- b) R_2 est sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C6)alkyle, aryl(C1-C6)alkyle, hétéroaryl(C1-C6)alkyle, aryle, hétéroaryle, (C1-C6)alkylthio(C1-C6)alkyle, di(C1-C6)alkylamino(C1-C6)alkyle, aryloxy(C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkoxy(C1-C6)alkyle ;
- c) R_3 est sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R_5), CONH(R_5), CO(R_5), O(R_5), R_5 ;
- d) R_4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, N(R_5)₂, NO₂, CN, COO(R_5), CON(R_5)₂, NHCO(R_5), NHCOO(R_5), OCONH(R_5), O(R_5), R_5 , ou bien, deux substituants R_4 , liés à 2 carbones adjacents du phényl, forment ensemble un cycle choisi parmi cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs R_4 .
- e) m a pour valeur 0, 1, 2, 3, ou 4 ;

f) X est choisi parmi S, SO ou SO₂ ;

- g) R₅ est indépendamment choisi parmi doublet d'électrons non liant, H, (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, halogéno(C1-C12)alkyle, aryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroarylaryl(C1-C12)alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, dans lequel chaque R₅ est éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi OH, halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, aryl(C1-C4)alkyle, aryle, hétéroaryl(C1-C4)alkyl, hétéroaryle, -N(CH₃)₂, -NH₂, CONH₂,



- chacun des R_z est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R₅), CONH(R₅), CON(R₅)₂, CO(R₅), R₅, dans lequel chaque R₅ est indépendamment choisi parmi (C1-C4)alkyle, halogéno(C1-C4)alkyle, aryl(C1-C4)alkyle, hétéroaryl(C1-C4)alkyle, dans lequel chaque R₅ est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, aryl(C1-C4)alkyle, aryle, hétéroaryl(C1-C4)alkyle, hétéroaryle ;

à la condition que lorsque R₁ est (E) -CH=CH-C(CH₃)₃, R₂ est méthyle, X est S et m est 0, alors R₃ n'est pas un atome d'hydrogène, un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle ou un groupe -CH₂-CH=CH₂.

- La présente invention a pour objet les produits de formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R₁ est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle, aryl(C1-C12)alkyle, aryl(C2-C12)alcényle, aryl(C2-C12)alcynyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C2-C12)alcényle, hétéroaryl(C2-C12)alcynyle.

La présente invention a pour objet les produits de formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R₂ est sélectionné dans le groupe constitué par (C1-

C6)alkyle, aryl(C1-C6)alkyle, hétéroaryl(C1-C6)alkyle, aryle, hétéroaryle, (C2-C12)alcénylaryle, (C2-C12)alcénylhétéroaryle, (C1-C6)alkylthio(C1-C6)alkyle, di(C1-C6)alkylamino(C1-C6)alkyle, aryloxy(C1-C6)alkyle.

Selon l'invention, R_1 est préférentiellement choisi parmi $-C(R_6)=C(R_7)(R_8)$ dans lequel R_6 , R_7 , et R_8 sont indépendamment sélectionnés parmi H, (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle.

Plus préférentiellement, R_1 est choisi parmi (E) $-CH=CH-CH(CH_3)(C_2H_5)$, (E) $-CH=CH-CH(CH_3)_2$, (E) $-CH=CH-C(CH_3)_3$, ou encore parmi (E) $-C(CH_3)=CH-CH(CH_3)(C_2H_5)$, (E) $-C(CH_3)=CH-CH(CH_3)_2$, et (E) $-C(CH_3)=CH-C(CH_3)_3$.

Plus préférentiellement, R_1 est choisi parmi (E) $-CH=CH-C_5H_9$, (E) $-CH=CH-C_6H_{11}$, (E) $-CH=CH-(CH_2)_3.CH_3$, (E) $-CH=CH-C_6H_5$ où le phényle est éventuellement substitué par un atome de fluor.

Selon l'invention, R_2 est préférentiellement méthyle.

Parmi les objets de la présente invention, un premier groupe est caractérisé en ce que X est S. Un second groupe est caractérisé en ce que X est SO et un troisième groupe est caractérisé en ce que X est SO_2 .

Parmi les objets de la présente invention, un quatrième groupe est caractérisé en ce que R_3 est indépendamment choisi parmi : méthyle, un groupe phénylméthyle ou un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle. Un cinquième groupe est caractérisé en ce que R_3 est H.

Parmi les objets de la présente invention, un sixième groupe est caractérisé en ce que R_4 est indépendamment choisi parmi : F, Cl, Br, phényle, cyanophényle, trifluorométhyle, méthoxy, phénoxy ou bien 2 substituants R_4 , liés à 2 carbones adjacents du phényle, forment ensemble un cycle pyrazine.

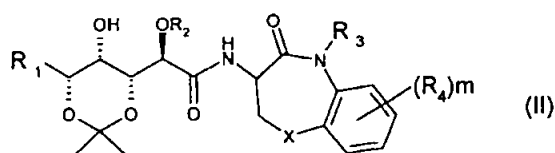
Un septième groupe est caractérisé en ce que m est 0.

De manière préférée, l'invention concerne les produits exemplifiés dans le tableau 1.

Selon un autre aspect, l'invention concerne les procédés de préparation des produits de formule générale (I) ou (I'). Les produits de formule générale (I') sont des précurseurs, éventuellement actifs, des produits de formule générale (I). Les produits de formule générale (I) sont obtenus à partir des produits de

5 formule générale (I') par des procédés décrits ou par une ou plusieurs réactions classiques pour l'homme du métier telle que par exemple une cyclopropanation, une oxydation ou une séparation chirale. Notamment, les produits des exemples 1 et 2 sont obtenus par oxydation du produit 6 de formule générale (I').

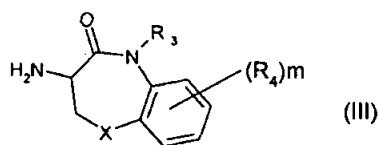
- 10 Les produits de formule générale (I) ou (I') peuvent être obtenus par hydrolyse d'un produit de formule générale (II) :



, dans lequel R₁, R₂, R₃, R₄, X et m

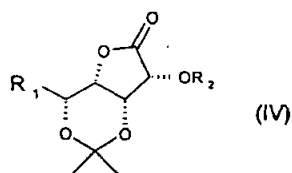
sont tels que définis précédemment.

- Les produits de formule générale (II) peuvent être obtenus par réaction d'un
- 15 produit de formule générale (III) :



, dans lequel R₃, R₄, X et m sont tels que définis

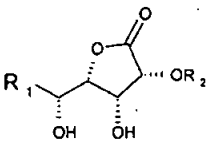
précédemment, avec un produit de formule générale (IV) :



, dans lequel R₁, R₂ sont tels que définis

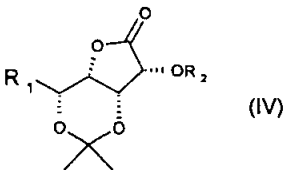
précédemment.

Les produits de formule générale (I) ou (I') peuvent également être obtenus par réaction d'un produit de formule générale (III) tel que défini précédemment, avec un produit de formule générale (V) :

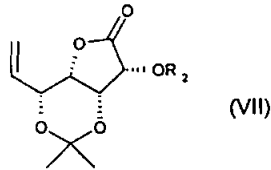


5 (V), dans lequel R₁, R₂ sont tels que définis précédemment.

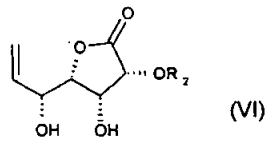
Les produits de formule générale (V) peuvent être obtenus par hydrolyse d'un produit de formule générale (IV) :



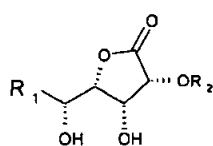
10 (IV), dans lequel R₁, R₂ sont tels que définis précédemment. Des produits de formule générale (V) pour lesquels R₁ représente -CH=CH-R'₁ peuvent encore être obtenus par hydrolyse d'un produit de formule générale (VII) :



, dans lequel R₂ est tel que défini précédemment, afin d'obtenir un produit de formule générale (VI) :

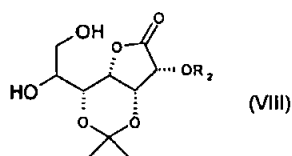


15 (VI), dans lequel R₂ est tel que défini précédemment, qui subit une métathèse afin d'obtenir un produit de formule générale (V) :



, pour lesquels R_1 représente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'_1$ et R'_1 représente un groupe (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle.

Les produits de formule générale (VII) peuvent être obtenus par double
5 déshydratation d'un produit de formule générale (VIII) :



, dans lequel R_2 est tel que défini précédemment.

Les produits de formule générale (I') et (II) tels que définis précédemment, à l'exception de ceux pour lesquels R_1 est (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, R_2 est méthyle, X est S, m est 0, et R_3 est un atome d'hydrogène, un groupe (3,5-
10 difluoro-phényl)-méthyle ou un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, sont un objet de la présente invention.

Les produits de formule générale (III) pour lesquels X est S, R_3 est H, méthyle, phénylméthyle ou (3,5-difluorophényl)-méthyle et R_4 est F, Cl, Br, phényle, cyanophényle, trifluorométhyle, méthoxy ou phénoxy, ou bien m a
15 pour valeur 0, à l'exception de ceux pour lesquels X est S, m est 0, et R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle et à l'exception de ceux pour lesquels X est S, R_3 est phénylméthyle et R_4 est trifluorométhyle ou méthoxy, sont un objet de la présente invention.

Les produits de formule générale (IV) et (V) pour lesquels R_2 est méthyle et
20 R_1 est -(E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_5\text{H}_9$ ou -(E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ où le phényle est substitué par un atome de fluor sont un objet de la présente invention.

Les produits de formule générale (VI) pour lesquels R_2 est méthyle sont un objet de la présente invention. Les produits de formule générale (VII) pour lesquels R_2 est méthyle sont un objet de la présente invention.

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 selon l'invention peuvent être sous forme non chirale, ou racémique, ou enrichie en un stéréo-isomère, ou enrichie en un énantiomère ;
5 et peuvent éventuellement être salifiés. Les produits pour lesquels le carbone lié à l'amine exocyclique est de configuration (R) sont préférés.

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

- 10 Les produits de la présente invention peuvent également être utilisés pour la fabrication d'un médicament utile pour prévenir ou traiter un état pathologique dans lequel une néovascularisation ou angiogenèse se fait de façon inappropriée c'est-à-dire dans les cancers en général et dans des cancers particuliers tels que le sarcome de Kaposi ou l'hémoangiome infantile, mais
15 aussi dans l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite et/ou ses douleurs associées, les maladies inflammatoires de l'intestin telle que la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn's, les pathologies de l'œil telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les rétinopathies diabétiques, l'inflammation chronique, le psoriasis.
- 20 L'angiogenèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir des vaisseaux pré-existants. L'angiogenèse tumorale (formation de néovaisseaux sanguins), indispensable à la croissance tumorale, est également un des facteurs essentiels de la dissémination métastatique (Oncogene. 2003 May 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995
25 Jan;1(1):27-31.).

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
30 de liposomes.

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 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.

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.

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 :

- 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'hexaméthylmélatine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine

- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
- 5 • les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- 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
- 10 • les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- 15 • les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.
- 20 • les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine, par exemple la CA4P, des chalcones ou de la colchicine, par exemple le ZD6126, et leurs prodrogues.
- Les inhibiteurs de kinases tels que l'ertotinib ou l'imatinib.
- Les agents biothérapeutiques comme les anticorps tels que le rituximab, le bevacizumab, le cetuximab, le trastuzumab ou l'alemtuzumab.
- 25

- Les inhibiteurs du protéasome tel que le bortezomib.

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
5 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
10 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,
15 nonyle, décyle, undécyle, et dodécyle sont des exemples de substituant alkyle.

Le terme « alcényle » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthylényle, 1-méthyléthylényle, prop-1-ényle, prop-
20 2-ényle, Z-1-méthylprop-1-ényle, E-1-méthylprop-1-ényle, Z-1,2-diméthylprop-1-ényle, E-1,2-diméthylprop-1-ényle, but-1,3-diényle, 1-méthylidénylprop-2-ényle, Z-2-méthylbut-1,3-diényle, E-2-méthylbut-1,3-diényle, 2-méthyl-1-méthylidénylprop-2-ényle, undéc-1-ényle et undéc-10-ényle sont des exemples de substituant alkylène.

25 Le terme « alcynyle » 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 éthyne, prop-1-ynyle, prop-2-ynyle, et but-1-ynyle sont des exemples de substituant alkynyle.

30 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-tetrahydronapht-5-yle ; et 1,2,3,4-tetrahydronapht-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
5 hétéroatomes. Les substituants pyrrol-1-yle ; pyrrol2-yle ; pyrrol3-yle ; furyle ; thienyle ; imidazolyle ; oxazolyle ; thiazolyle ; isoxazolyle ; isothiazolyle ; 1,2,4-triazolyle ; oxadiazolyle ; thiadiazolyle ; tetrazolyle ; pyridyle ; pyrimidyle ; pyrazinyle ; 1,3,5-triazinyle ; indolyle ; benzo[b]furyle ; benzo[b]thiényle ; indazolyle ; benzimidazolyle ; azaindolyle ; quinoléyle ;
10 isoquinoléyle ; carbazolyle ; et acridyle sont des exemples de substituant 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
15 saturé ou partiellement insaturé ayant de 3 à 12 atomes de carbone. Les 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.

20 Le terme « hétérocyclyle » fait référence à un substituant hydrocarboné 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.

25 Concernant le phényle fusionné, lorsque m a pour valeur zéro on entend qu'il s'agit d'un phényle non substitué (ou substitué par 4 atomes d'hydrogène), et lorsque m a pour valeur 1, 2, 3 ou 4, on entend qu'1, 2, 3 ou 4 atomes d'hydrogènes sont substitués par un substituant R₄.

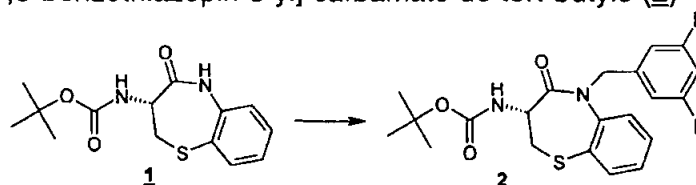
Les avantages de l'invention seront plus particulièrement illustrés par les
30 exemples suivants :

Abréviations :

Ac acétate ; **Bn** benzyle ; **°C** degré Celsius ; **cat.** catalyseur ; **CCM** chromatographie sur couche mince ; **CCP** chromatographie sur colonne préparative ; **cm** centimètre ; δ déplacement chimique ; **d** doublet ; **dd** doublet de doublets ; **DMF** diméthylformamide ; **DMSO-d⁶** diméthylsulfoxyde deutéré ; **dt** doublet de triplets ; **éq.** équivalent ; **ES+/-** electrospray (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 couplage ; **LCMS** chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse ; **m** multiplet ; **Me** méthyle ; **mg** milligramme ; **MHz** mégahertz ; **mL** millilitre ; **μL** microlitre ; **mm** millimètre ; **μm** 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.

Ex1: N-[(1R,3R)-5-(3,5-difluoro-benzyl)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide et **Ex2:** N-[(1S,3R)-5-(3,5-difluoro-benzyl)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide

Etape 1: Préparation du (3R)-[5-(3,5-difluoro-benzyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-carbamate de tert-butyle (2**)**

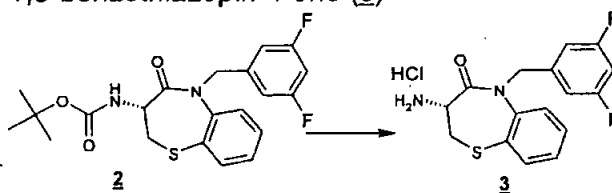


Dans un ballon de 100 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 40 mL de THF et 1,3 g de **1** (4,4 mmol), on introduit à TA 177 mg d'hydru de sodium en suspension à 60% dans l'huile (4,42 mmol). On agite le milieu pendant 1h, puis ajoute 1,8 g (8,83 mmol) de bromure de 3,5-difluorobenzyl.

On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit. On ajoute 100 mL d'AcOEt, lave la phase organique avec 2 fois 100 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 3 g d'une huile jaune, qui donne après chromatographie sur une cartouche de silice (120 g) en éluant avec un mélange Heptane/AcOEt (*en gradient* : AcOEt 12 à 100%) 1,59 g de produit **2**.

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 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).

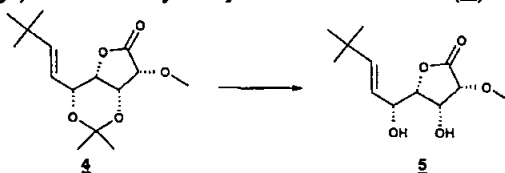
Etape 2: Préparation du chlorhydrate de (3R)-3-amino-5-(3,5-difluoro-benzyl)-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazépin-4-one (**3**)



On reprend 1,59 g de **2** (3,78 mmol) dans un ballon de 100 mL et on ajoute 25 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 5h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient 1,44 g d'amine **3** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(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).

Etape 3: Préparation du (3R,4R,5S)-4-hydroxy-5-((2E)-(2R)-1-hydroxy-4,4-diméthyl-pent-2-ényl)-3-méthoxy-dihydro-furan-2-one (**5**)

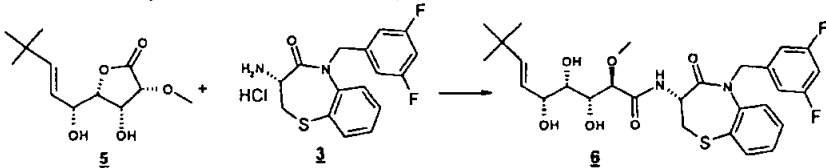


Dans un ballon de 250 mL contenant 40 mL d'eau et 3,6 g de **4** (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrites dans Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865) en suspension, on ajoute 17 mL de TFA en solution dans 10 mL d'eau. On agite le milieu pendant 1,5 h à TA puis dilue le milieu avec 290 mL d'eau, congèle et lyophilise. On obtient 4 g d'une huile qui

cristallise dans 20 mL d'éther isopropylique à TA. Après essorage, lavage à l'éther isopropylique, et séchage sous vide à 40°C, on obtient 2,46 g de produit attendu **5** (cristaux blanc).
 PF : 123°C.

- 5 IC : m/z = 262 MNH₄⁺.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,00 (s, 9H) ; 3,41 (s, 3H) ; 3,93 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; de 4,22 à 4,31 (m, 3H) ; 5,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 5,42 (dd, J = 5,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,43 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,87 (d, J = 16,0 Hz, 1H) .
- 10 IR (KBr): 3239; 2964; 2914; 1701; 1499; 1312; 1253; 1047 & 751 cm⁻¹.

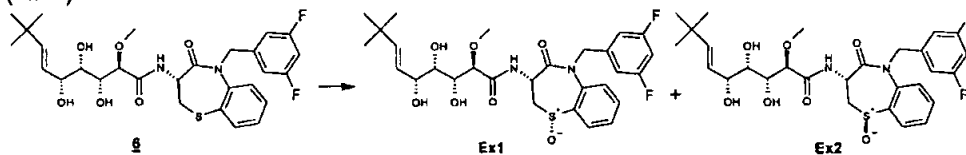
Etape 4: Préparation du N-[(3R)-5-(3,5-difluoro-benzyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**6**)



- 15 On introduit successivement dans 2,0 mL de THF dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 99 mg de **5** (405 µmol), 362 mg de **3** (1.0 mmol), 135 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,81 mmol). On agite à TA pendant 24 h. On ajoute 3 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 3 mL d'une solution de 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 300 mg d'un solide marron, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (10g, éluant Heptane/AcOEt- en gradient : AcOEt 25 à 100%). On recueille 123 mg de produit attendu **6** .
- 20 ES : 565(+)=(M+H)(+); 547(+)=(M+H)(+) -H₂O.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 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 7,5Hz, 1H) ; 8,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

- 35 Etape 4 Préparation de N-[(1R,3R)-5-(3,5-difluoro-benzyl)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex1**) et N-[(1S,3R)-5-(3,5-

difluoro-benzyl)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-((6E)-
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide
(Ex2)



- 5 On introduit dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **6** (177 μ mol), 1 mL d'hexafluoro-2-propanol et 35 μ l d'eau oxygénée à 33%. On maintient l'agitation à TA pendant 5h. On rajoute encore 70 μ l d'eau oxygénée, laisse le milieu pendant 24 h. On ajoute 3 mL d'une solution de Na_2SO_3 au milieu réactionnel. On extrait 2 fois avec 3 mL de
- 10 CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 65 mg de produit brut, qui est chromatographié sur une plaque de silice préparative (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10). On recueille 11,5 mg de produit attendu **Ex1** et 28,5 mg de produit attendu **Ex2**.

15 ES: m/z = 579 (M-H) $^-$.

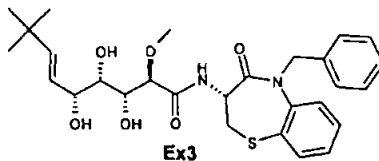
Ex1: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,22 (s, 3H) ; de 3,26 à 3,32 (m masqué, 1H) ; 3,38 (dd, J = 11,0 et 14,5 Hz, 1H) ; 3,52 (m, 1H) ; 3,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,84 (dd, J = 7,5 et 14,5 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H) ; 4,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 4,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ;

20 4,67 (m, 1H) ; 4,75 (d, J = 16,5 Hz, 1H) ; 5,24 (d, J = 16,5 Hz, 1H) ; 5,29 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,07 (tt, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,15 (m, 2H) ; 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,63 à 7,68 (m, 2H) ; 8,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

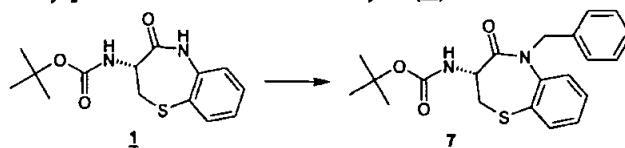
Ex2: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; de 3,15 à 3,32 (m masqué, 2H) ; 3,22 (s, 3H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,17 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 4,94 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 5,19 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 5,28 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 6,96 (m, 2H) ; 7,13 (tt, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,53 (m, 1H) ; de 7,62 à 7,73 (m, 3H) ; 8,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

30

Ex3: N-[(3R)-5-benzyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-
(6E)-((2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



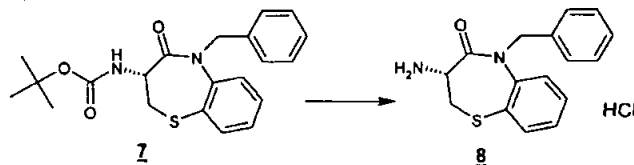
Etape 1: Préparation du (3R)-[5-benzyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-carbamate de tert-butyle (**7**)



Dans un ballon de 50 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 20 mL de THF et 315 mg de **1** (1,07 mmol), on introduit à TA 42 mg d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (1,07 mmol). On agite le milieu pendant 1h, et puis ajoute 183 mg (1,07 mmol) de bromure de benzyl. On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit, on ajoute 30 mL d'AcOEt, lave la phase organique avec 50 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 0,4 g d'une huile translucide, qui donne après chromatographie sur une cartouche de silice (10 g) en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/MeOH (*en gradient* : MeOH 1 à 10%) 0,28 g de produit **7**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm):: 1,35 (s, 9H) ; 3,09 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,45 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 4,15 (m, 1H) ; 4,97 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 5,20 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; de 7,13 à 7,30 (m, 6H) ; 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,47 (m, 2H) ; 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

Etape 2: Préparation du chlorhydrate de (3R)-amino-5-benzyl-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazépin-4-one (**8**)

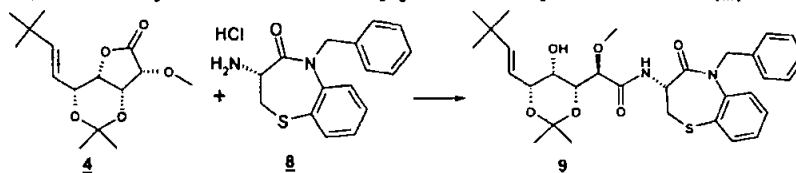


On reprend 0,28 g de **7** (0,73 mmol) dans un ballon de 50 mL et on ajoute 6 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 5 h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, et trituration avec un mélange de CH₂Cl₂ et éther isopropylique, après essorage on obtient 0,24 g d'amine **8** (meringue jaune) sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 3,22 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,73 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 3,91 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 4,97 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 5,33 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; de 7,17 à 7,34 (m, 6H) ; de 7,48 à 7,59 (m, 2H) ; 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,60 (s large, 3H) .

IR (KBr): 2923; 2613; 1680; 1471; 1453; 1261; 1203; 774; 743; 698; 629 & 458 cm⁻¹

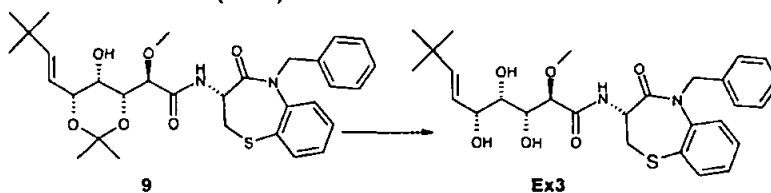
Etape 3: Préparation du N-((3R)-5-benzyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-(R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((1E)-3,3-diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-acétamide (**9**)



- 5 On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **4** (176 μ mol), 113 mg de **8** (0,35 mmol), 73 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,44 mmol) dans 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 de HCl
- 10 (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. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (12 g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - en gradient : MeOH 1 à 10%), on recueille 100 mg de produit attendu **9**.
- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 0,98 (s, 9H) ; 1,22 (s, 3H) ; 1,28 (s, 3H) ; 3,15 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; de 3,22 à 3,34 (m masqué, 1H) ; 3,23 (s, 3H) ; 3,47 (m, 1H) ; 3,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 3,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 4,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H) ; 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 4,47 (m, 1H) ; 4,96 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 5,24 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 5,44 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,67 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 7,14 à 7,30 (m, 6H) ; 7,52 (m, 2H) ; 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H).
- 20

Etape 4: Préparation du N-[(3R)-5-benzyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex3**)

25



Dans un ballon de 20ml, on mélange 101 mg de **9** (178 μ mol) dans 0,85 mL de THF et 1,78 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.

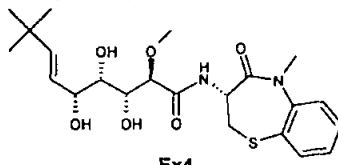
- 30 On neutralise à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées puis amenées à sec. On obtient 66 mg de produit brut,

qui après purification sur une plaque de silice préparative (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10) donne 16,5 mg de produit attendu **Ex3**.

IC : $m/z = 546 \text{ MNH}_4^+$; $m/z = 529 \text{ MH}^+$.

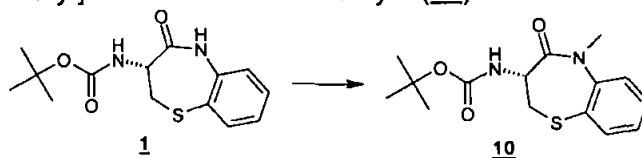
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), $\delta(\text{ppm})$: 0,95 (s, 9H) ; 3,17 (t partiellement masqué, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,21 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,33 (m masqué, 1H) ; de 3,40 à 3,53 (m, 2H) ; 3,69 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,32 (m, 2H) ; 4,47 (m, 1H) ; 4,54 (d large, $J = 4,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,94 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H) ; de 5,25 à 5,32 (m, 2H) ; 5,61 (d, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1H) ; de 7,14 à 7,30 (m, 6H) ; de 7,45 à 7,54 (m, 2H) ; 7,59 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 8,40 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H).

Ex4: N-[(3R)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-
(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



Ex4

Etape 1: Préparation du (3R)-[5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-carbamate de tert-butyle (**10**)

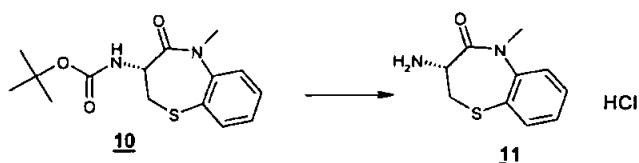


Dans un ballon de 100 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 15 mL de THF et 1,5 g de **1** (5,1 mmol), on introduit à TA 224 mg d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (5,6 mmol). On agite le milieu pendant 1 h, et puis ajoute 0,80 g (5,6 mmol) d'iodure de méthyle. On laisse le milieu sous agitation pendant 1,5 h, on ajoute 50 mL de CH_2Cl_2 , lave la phase organique avec 2 fois 30 mL d'eau et 1 fois 30 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (120 g) avec un mélange Heptane/AcOEt (75 / 25) donnant 1,31 g de produit **10**.
PF: $118^\circ\text{C} + / - 2^\circ\text{C}$.

ES: $m/z = 309 \text{ MH}^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), $\delta(\text{ppm})$: 1,32 (s, 9H) ; 3,01 (t, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,29 (s, 3H) ; 3,41 (dd $J = 7,0$ et $11,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,07 (m, 1H) ; 7,25 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,57 (m, 2H) ; 7,63 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H).

Etape 2: Préparation de chlorhydrate de (3R)-amino-5-méthyl-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazépin-4-one (**11**)

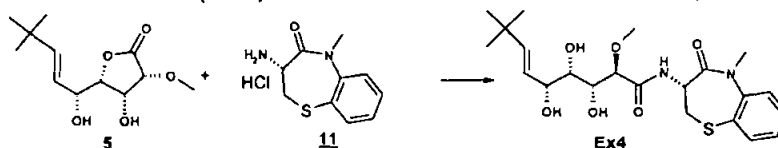


On reprend 1,01 g de **10** (3,28 mmol) dans un ballon de 100 mL et on ajoute 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 2 h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, trituration avec l'éther, et essorage, on obtient 0,83 g d'amine **11** (poudre jaune claire) sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

IE: $m/z = 208 \text{ M}^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,15 (t, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,35 (s, 3H) ; 3,67 (dd, $J = 7,0$ et $11,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,85 (dd $J = 7,0$ et $11,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,36 (m, 1H) ; 7,56 à 7,63 (m, 2H) ; 7,69 (m, 1H) ; 8,41 (s large, 3H).

Etape 3: Préparation du N-[(3R)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex4**)



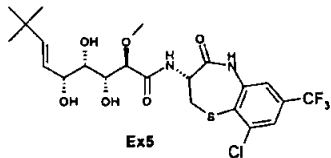
On introduit successivement dans un ballon de 30 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 293 mg de **5** (1,2 mmol), 441 mg de **11** (1,8 mmol), 399 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (2,4 mmol) dans 10 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 94 h. On ajoute 20 mL de CH_2Cl_2 au milieu réactionnel. On lave avec 15 mL d'une solution de HCl (0,5 N), puis 10 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (25 g, éluant CH_2Cl_2 /isopropanol : 95/5). On recueille 345 mg de produit attendu **Ex4**.

ES : $m/z = 451 \text{ (M-H)}^-$.

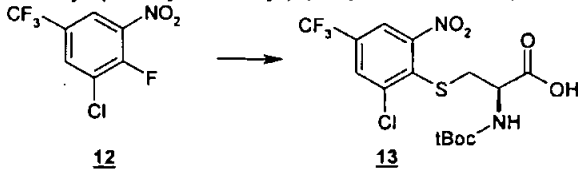
IR (KBr): 3396; 2958; 1659; 1585; 1517; 1475; 1394; 1110; 975 & 766 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,07 (t, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,20 (s, 3H) ; 3,29 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,43 (dd, $J = 6,5$ et $11,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,66 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; 4,32 (m, 2H) ; 4,41 (m, 1H) ; 4,52 (d large, $J = 4,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,28 (dd, $J = 7,0$ et $16,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,61 (d large, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,56 (m, 2H) ; 7,65 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 8,22 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H).

Ex5 N-((3R)-9-chloro-4-oxo-7-trifluorométhyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



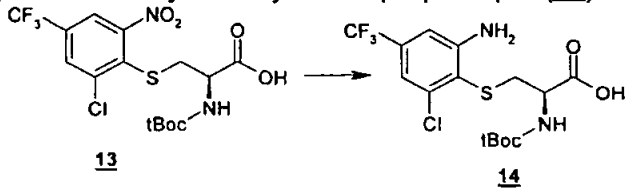
5 Etape 1: Préparation de l'acide (2R)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(2-chloro-6-nitro-4-trifluorométhyl-phenylsulfanyl)-propionique (**13**)



Dans un tricol contenant 0,91 g de L-Boc-Cys-OH (4,1 mmol), 7,2 mL d'eau et 1,0 g de NaHCO₃ (2,89 mmol), on introduit goutte à goutte une solution de **12** (1,0g, 4,1 mmol) dans 8,6 mL d'éthanol. On porte le milieu au reflux pendant 2 h, et concentre l'éthanol. On lave la phase aqueuse avec 25 mL d'éther, une fois la phase étherée décantée, on rajoute 25 mL d'AcOEt, et amène la phase aqueuse jusqu'à pH2-3 avec du HCl (1N). Après agitation et décantation la phase aqueuse est extraite de nouveau avec 25 mL d'AcOEt.

15 Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées à sec. On obtient 2,0 g de produit attendu **13** (huile jaune) qui est utilisé directement pour le stade suivant.

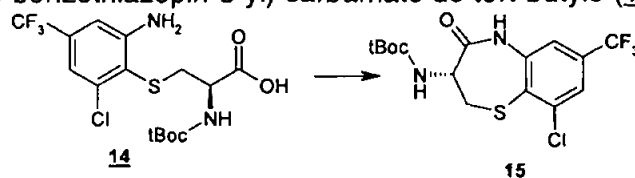
20 Etape 2: Préparation de l'acide (2R)-(2-amino-6-chloro-4-trifluorométhyl-phenylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionique (**14**)



Dans un autoclave contenant 1,85g de **13** (4,2 mmol), 186 mg de Pd/C (10%) et 45 mL de MeOH, on hydrogène sous 5 bars pendant 5,5 h à 20°C. Après filtration sur célite du catalyseur, et évaporation du solvant, on obtint 1,45 g de produit **14** attendu qui est utilisé directement pour le stade suivant.

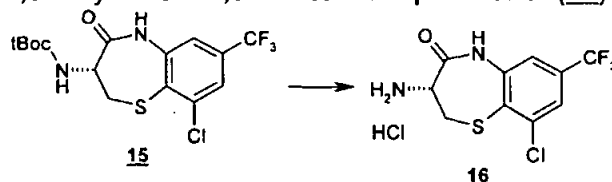
25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm):1,36 (s large, 9H) ; 3,01 (m, 1H) ; 3,10 (dd, J = 4,5 et 13,5 Hz, 1H) ; 3,98 (m, 1H) ; 6,25 (s large, 2H) ; 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,14 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,8 (m très étalé, 1H).

Etape 3: Préparation du ((3R)-9-chloro-4-oxo-7-trifluorométhyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**15**)



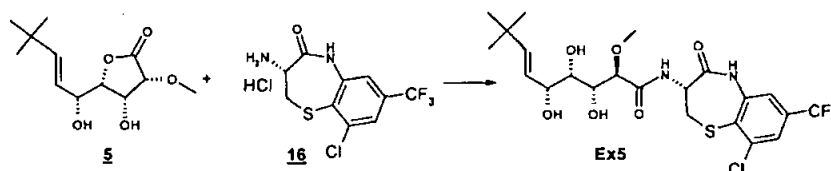
- Dans un tricol de 500 mL contenant 1,35 g de **14** (3,3 mmol), 50 mL de CH₂Cl₂ et 0,325 g de TEA (3,3 mmol), on introduit, à 0°C, une solution d'EDCI (0,624, 3,3 mmol, chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide) et 1-hydroxybenzotriazole (0,44g, 3,3 mmol) dans 200 mL de CH₂Cl₂. On laisse le milieu réactionnel revenir à TA, agite pendant 24 h. On lave le milieu avec 2 fois 200 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée au sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (70 g) avec éluant CH₂Cl₂/MeOH (*gradient* : MeOH 0 à 5%). On obtient 0,44 g de produit attendu **15** (meringue beige).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,34 (s, 9H) ; 3,24 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,58 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 4,12 (m, 1H) ; 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,43 (s large, 1H) ; 7,84 (s large, 1H) ; 10,3 (s, 1H) .

Etape 4: Préparation de chlorhydrate de (3R)-3-amino-9-chloro-7-trifluorométhyl-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazépin-4-one (**16**)



- Dans un ballon de 25 mL contenant 582 mg de **15** (1,47 mmol), on ajoute 11 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite pendant 4 h à TA sous argon. Un précipité blanc se forme, qui est essoré, lavé avec 3 mL de dioxane puis 5 mL d'éther isopropylique. On obtient ainsi 450 mg d'amine **16** sous forme de chlorhydrate.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 3,39 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,79 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 4,18 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,57 (s large, 3H) ; 10,9 (s, 1H).

- Etape 5: Préparation du N-((3R)-9-chloro-4-oxo-7-trifluorométhyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex5**)

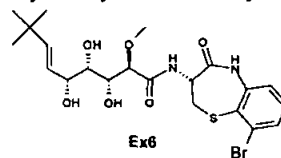


- On introduit successivement dans un ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 210 mg de **5** (0,43 mmol), 287 mg de **16** (0,86 mmol), 179 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,1 mmol) dans 2,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 10 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 2 fois 10 mL d'une solution de HCl (1N). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (20g, éluant CH₂Cl₂/MeOH : *en gradient MeOH 0 à 10%*). On recueille 176 mg de produit attendu **Ex5**.

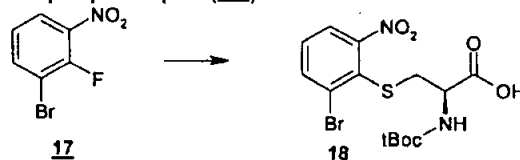
ES : $m/z = 539$ (M-H)⁺.

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,19 (s, 3H) ; de 3,27 à 3,38 (m masqué, 2H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,58 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 3,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 4,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 4,45 (m, 1H) ; 4,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,28 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 10,45 (s, 1H).

- Ex6:** N-((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



Etape 1: Préparation de l'acide (3R)-(2-bromo-6-nitro-phenylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionique (**18**)

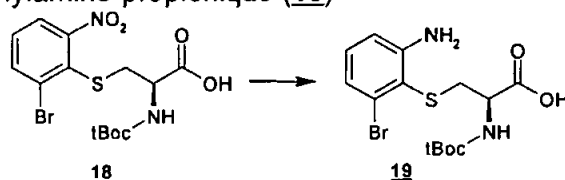


- Dans un tricol contenant 3,02 g de L-Boc-Cys-OH (13,6 mmol), 24 mL d'eau et 3,31 g de NaHCO₃ (39,4 mmol), on introduit goutte à goutte une solution de **17** (3,0 g, 13,6 mmol) dans 28,5 mL d'éthanol. On porte le milieu au reflux pendant 2 h, puis évapore l'éthanol. On lave ensuite la phase aqueuse avec 50 mL d'éther, une fois la phase étherée décantée, on rajoute 25 mL d'AcOEt et amène la phase aqueuse jusqu'à pH2-3 avec du HCl (1N). Après agitation et décantation la phase aqueuse est extraite de nouveau avec 50 mL

d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées et enfin évaporées à sec. On obtient 5,92 g de produit attendu **18** qui est utilisé directement pour le stade suite.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,36 (s, 9H) ; 3,12 (dd, $J = 9,5$ et $13,0$ Hz, 1H) ; 3,32 (dd, $J = 4,5$ et $13,0$ Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,90 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,05 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 12,7 (m étalé, 1H).

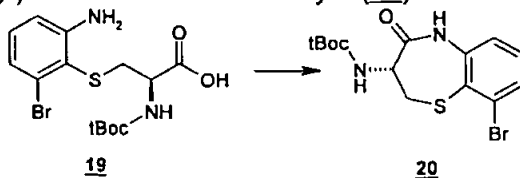
Etape 2: Préparation de l'acide (3R)-3-(2-amino-6-bromo-phenylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonyl-propionique (**19**)



Dans un autoclave contenant 5,92 g de **18** (14,1 mmol), 882 mg de Pd/C (10%) et 100 mL de MeOH, on hydrogène sous 5 bars pendant 5 h à 20°C . Après filtration du catalyseur sur célite. On évapore le solvant et obtient 5,1 g de produit attendu **19** qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,37 (s, 9H) ; 2,92 (dd, $J = 9,5$ et $13,0$ Hz, 1H) ; 3,02 (dd, $J = 4,5$ et $13,0$ Hz, 1H) ; 3,95 (m, 1H) ; 6,72 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 6,83 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 6,96 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,22 (m masqué, 1H) ; 12,75 (m étalé, 1H).

Etape 3: Préparation du ((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**20**)

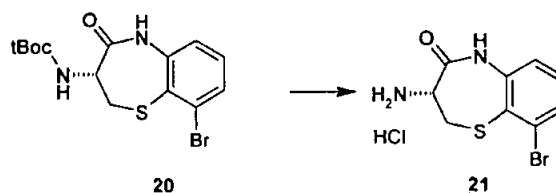


Dans un tricol de 500 mL contenant 5,02 g de **19** (12,8 mmol), 150 mL de CH_2Cl_2 et 1,30 g de TEA (12,8 mmol), on introduit, à 0°C , une solution d'EDCI (2,46, 12,8 mmol, chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide) et 1-hydroxybenzotriazole (1,73 g, 12,8 mmol) dans 65 mL de CH_2Cl_2 . On laisse revenir à TA le milieu réactionnel et poursuit l'agitation pendant 24 h. On lave le milieu avec 2 fois 500 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (300 g) avec éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (en gradient : MeOH 0 à 5%). On obtient 2,91 g de produit attendu **20** (meringue beige).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,33 (s, 9H) ; 3,13 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 3,52 (dd, $J = 7,0$ et $12,0$ Hz, 1H) ; 4,04 (m, 1H) ; 7,17 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,59 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 10,15 (s, 1H).

5

Etape 4: Préparation du chlorhydrate de (3R)-3-amino-9-bromo-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazépin-4-one (**21**)



10

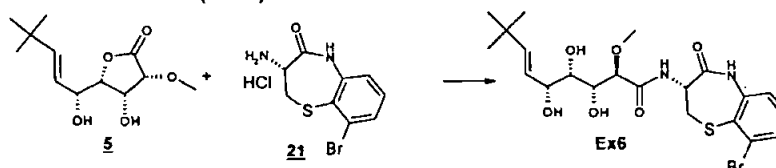
Dans un ballon de 25 mL contenant 500 mg de **20** (1,34 mmol), on ajoute 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite durant 4 h à TA sous argon. Un précipité blanc se forme, qui est essoré, lavé avec 3 mL de dioxane, puis 5 mL d'éther isopropylique. On obtient ainsi 386

15

mg d'amine **21** (solide beige) sous forme de chlorhydrate.
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,29 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 3,78 (dd, $J = 7,0$ et $11,5$ Hz, 1H) ; 3,96 (m, 1H) ; 7,19 (dd, $J = 1,5$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,64 (dd, $J = 1,5$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 8,53 (s large, 3H) ; 10,75 (s, 1H).

20

Etape 5: Préparation du N-((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex6**)



25

On introduit successivement dans un ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 80 mg de **5** (327 μmol), 101 mg de **21** (327 μmol), 163 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,98 mmol) dans 2,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 5 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 5 mL d'une solution de HCl (1N), 5 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 , et 5 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (5 g,

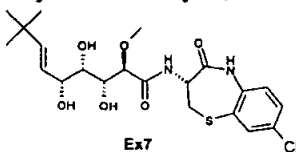
30

éluant CH₂Cl₂/MeOH *en gradient* : MeOH 1 à 10%). On recueille 95 mg de produit attendu **Ex6**.

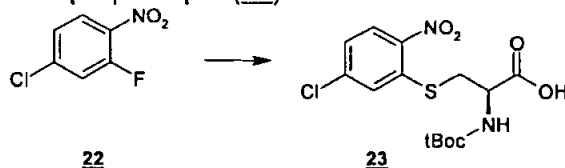
ES : m/z = 515 (M-H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,96 (s, 9H) ; de 3,17 à 3,32 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,20 (s, 3H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,53 (dd partiellement masqué, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 3,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 4,38 (m, 1H) ; 4,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,29 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,18 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,61 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 10,3 (s, 1H).

Ex7: N-((3R)-8-chloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



15 Etape 1: Préparation de l'acide (3R)-3-(3-chloro-6-nitro-phenylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionique (**23**)

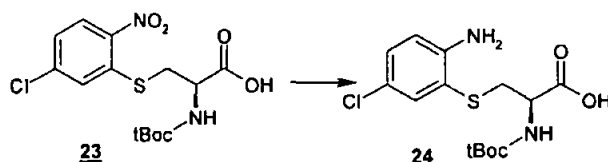


Dans un tricol contenant 1,26 g de L-Boc-Cys-OH (5,70 mmol), 10 mL d'eau et 1,38 g de NaHCO₃ (16,5 mmol), on introduit goutte à goutte une solution de **22** (1,0 g, 5,7 mmol) dans 12 mL d'éthanol. On porte le milieu au reflux pendant 6 h. On évapore l'éthanol. On lave ensuite la phase aqueuse avec 30 mL d'éther, une fois la phase étherée décantée, on acidifie la phase aqueuse jusqu'à pH2-3 avec du HCl (1N) puis on extrait avec 2 fois 30 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées à sec. On obtient 2,1 g de produit attendu **23** (meringue jaune) qui est utilisé pour le stade suivant.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,35 (s, 9H) ; 3,24 (dd, J = 10,0 et 13,5 Hz, 1H) ; 3,59 (dd, J = 4,0 et 13,5 Hz, 1H) ; 4,13 (m, 1H) ; 7,29 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,48 (dd, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 13,0 (m étalé, 1H).

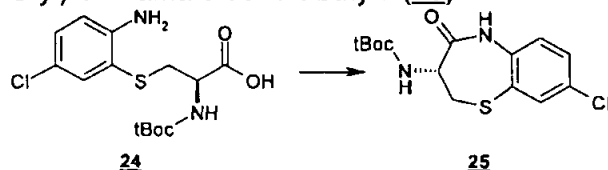
Etape 2: Préparation de l'acide (3R)-3-(2-amino-4-chloro-phenylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionique (**24**)

27



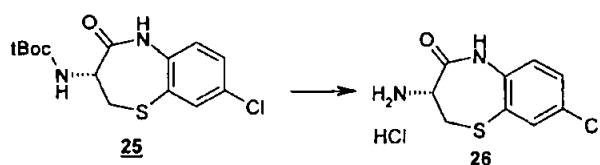
- Dans un tricol contenant 2,1 g de **23** (5,55 mmol), 0,59g de chlorure d'ammonium et 70 mL de MeOH, on ajoute 7,3 g de Zinc (0,11 mol). On agite le milieu réactionnel à TA pendant 2 h et puis on chauffe à 75°C pendant 2h. On filtre sur célite, lave avec 20 ml de MeOH bouillant. On évapore à sec, le résidu brut est repris dans 50 mL d'eau puis extrait avec 2 fois 50 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées à sec pour donner 1,62 g de produit attendu **24** (meringue crème) qui est utilisé pour le stade suivant.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,36 (s, 9H) ; 2,93 (dd, J = 8,5 et 13,0 Hz, 1H) ; 3,12 (dd, J = 4,0 et 13,0 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 5,49 (s large, 2H) ; 6,59 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,04 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H) .

- 15 Etape 3: Préparation du (3R)-8-chloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**25**)



- Dans un ballon de 100 mL contenant 1,62 g de **24** (4,67 mmol) et 30 mL de DMF, on ajoute 2,07 g d'hexafluorure de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium (4,67 mmol) et 1,96 g de NaHCO₃. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 h à TA. On ajoute 70 mL d'AcOEt, lave en suite avec 50 mL de HCl (1N), 50 mL d'une solution saturée en NaHCO₃ et 50 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (40 g) avec éluant Heptane/AcOEt (*en gradient AcOEt* : 12 à 50 %). On obtient 1,14 g de produit attendu **25** (meringue jaune pâle).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,33 (s, 9H) ; 3,10 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,54 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 4,08 (m, 1H) ; 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,51 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,1 (s, 1H).
- 30

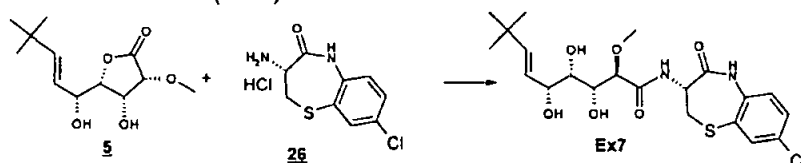
Etape 4: Préparation du chlorhydrate de (3R)-3-amino-8-chloro-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazépin-4-one (**26**)



Dans un ballon de 25 mL contenant 500 mg de **25** (1,52 mmol), on ajoute 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite pendant 4 h à TA sous argon. Un précipité blanc se forme, qui est essoré, lavé avec 5 mL de dioxane puis 5 mL d'éther isopropylique, on obtient après séchage sous vide 510 mg d'amine **26** (sous forme de chlorhydrate).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,26 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 3,81 (dd, $J = 7,0$ et 11,5 Hz, 1H) ; 3,97 (dd, $J = 7,0$ et 11,5 Hz, 1H) ; 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,55 (dd, $J = 2,5$ et 8,5 Hz, 1H) ; 7,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 8,55 (s large, 3H) ; 10,65 (s, 1H).

Etape 5: Préparation du N-((3R)-8-chloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex7**)

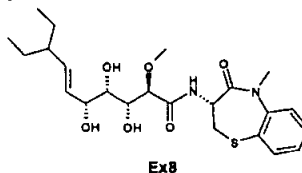


On introduit successivement dans un ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 87 mg de **5** (352 μmol), 187 mg de **26** (704 μmol), 146 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,88 mmol) dans 2,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 5 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 5 mL d'une solution de HCl (1N), 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 et 5 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (25 g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: en gradient MeOH : 1 à 10%). On recueille 70 mg de produit attendu **Ex7**.

ES : $m/z = 495 \text{ MNa}^+$; $m/z = 473 \text{ M H}^+$.

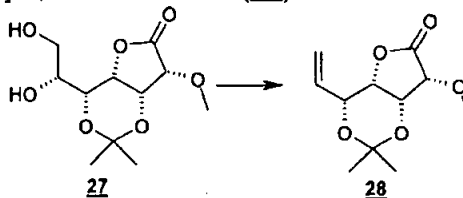
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,96 (s, 9H) ; 3,18 (t partiellement masqué, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 3,21 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,34 (m masqué, 1H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,56 (dd, $J = 7,0$ et 11,5 Hz, 1H) ; 3,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; 4,29 (m large, 2H) ; 4,41 (m, 1H) ; 4,53 (m large, 1H) ; 5,28 (dd, $J = 7,0$ et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,52 (dd, $J = 2,0$ et 8,5 Hz, 1H) ; 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 8,24 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 10,2 (s, 1H).

Ex8: (6E)-(2R,3R,4S,5R)-8-éthyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-((3R)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-déc-6-énamide



Ex8

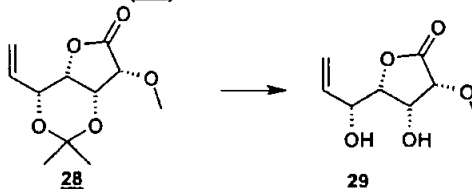
Etape 1: Préparation du (4R,4aS,7R,7aR)-7-méthoxy-2,2-diméthyl-4-vinyl-tetrahydro-furo[3,2-d]-1,3-dioxin-6-one (**28**)



Dans un ballon de 4000 mL, équipé d'une agitation mécanique, on charge sous azote 178,2 g de PPh_3 (0,679 mol), 84,1 g d'imidazole (1,235 mol), et 2430 mL de THF anhydre. On additionne avec précaution 156,8 g d'iode bisublimé (0,618 mol) en maintenant la température du mélange réactionnel à 30°C. On porte ce milieu au reflux (66°C) durant 1 h, puis on ajoute progressivement 81 g de **27** (0,309 mol) (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrits dans Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865) à 66°C +/- 2°C. Le milieu homogène ainsi obtenu est chauffé au reflux pendant 3 h. On laisse revenir à 20°C +/- 5°C, puis on coule 1000 mL d'une solution de NaHCO_3 à 10% (effervescence, athermique) (pH 8,0-8,5). Ensuite on additionne 185,5 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ jusqu'à la décoloration quasi totale (apparition d'un précipité minéral). Après agitation à 20°C +/- 5°C pendant 30 minutes, on filtre et rince avec du THF le solide. Le filtrat THF/ H_2O est concentré partiellement à l'évaporateur rotatif à une température inférieure à 35°C. Le concentrat aqueux est saturé avec NaCl et extrait avec 1500 mL de CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée à sec. Le résidu est repris dans 2000 mL d'un mélange H_2O /Acétone (75/25), les insolubles sont filtrés, et rincés avec le mélange H_2O /Acétone (75/25). Les filtrats sont concentrés à l'évaporateur rotatif à 50°C et 20 mbars, et filtrés de nouveau sur un verre fritté (porosité N°4). La phase aqueuse est saturée avec NaCl, est extraite 3 fois avec CH_2Cl_2 (1000 mL, 500 mL, et 250 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées à sec pour donner 60 g de produit brut, qui est dissout dans 250 mL de CH_2Cl_2 . On ajoute ensuite dans la solution 30 g de silice. Après agitation pendant 15 min, on filtre la silice, rince 2 fois avec de CH_2Cl_2 (250 mL et 100 mL). Le filtrat est concentré à sec et séché sous 1 mbar à 20°C pour donner 54,8 g de produit attendu **28** (solide blanc)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 5.85 (m, 1 H) ; 5.35 (d, 1 H) ; 5.25 (d, 1 H) ; 4.80 (m, 1 H) ; 4.69 (m, 1 H) ; 4.43 (d, 1 H) ; 4.22 (m, 1 H) ; 3.40 (s, 3 H) ; 1.49 (s, 3 H) ; 1.30 (s, 3 H).

- 5 Etape 2: Préparation du (3R,4R,5S)-4-hydroxy-5-((1R)-hydroxy-allyl)-3-méthoxy-dihydro-furan-2-one (**29**)



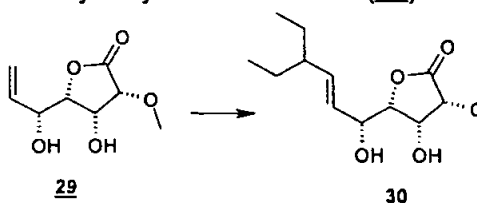
Dans un ballon de 100 mL contenant 1,0 g de **28** (4,38 mmol), 10 mL d'eau et 14 mL de THF, on ajoute à 0°C goutte à goutte 10 mL de TFA. On laisse le milieu revenir à TA et agite pendant 1 nuit. On concentre ensuite le milieu à pression réduite à TA et ajoute 50 mL d'eau, congèle et lyophilise. Le lyophilisat est empâté dans de l'heptane en présence d'un minimum de méthanol, après évaporation des solvants, on obtient 778 mg de **29** attendu (solide blanc).

- 15 MS : $m/z = 211$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 3,42 (s, 3H) ; 3,98 (dd, $J = 2,5$ et 9,0 Hz, 1H) ; de 4,25 à 4,34 (m, 3H) ; 5,22 (dm, $J = 10,5$ Hz, 1H) ; 5,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 5,44 (d partiellement masqué, $J = 16,5$ Hz, 1H) ; 5,46 (m, 1H) ; 5,97 (m, 1H).

20

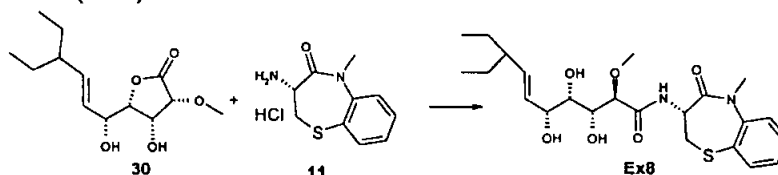
Etape 3: Préparation du ((3R,4R,5S)-5-((2E)-(1R)-4-éthyl-1-hydroxy-héx-2-ényl)-4-hydroxy-3-méthoxy-dihydro-furan-2-one (**30**)



Dans un vial de 5 mL, on ajoute 100 mg de **29** (0,53 mmol), 0,52g de 3-éthyl-1-pentène (5,3 mmol), 4 mL de CH_2Cl_2 et 90 mg de catalyseur de Grubbs 2 $^\circ$ génération ($\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{PRu}$, PM 848,98, 0,11 mmol). La solution rouge brique capsulée est chauffée pendant 10 minutes à 60 °C au micro-ondes (Smithsynthesizer, 300 Watt). On évapore le solvant, le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (25 g) en éluant avec un mélange Heptane/AcOEt (55/45). On obtient 54 mg de produit attendu **30** (solide marron).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 6 H) ; 1,23 (m, 4H) ; de 1,32 à 1,49 (m, 2H) ; 1,78 (m, 1H) ; 3,42 (s, 3H) ; 3,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 4,20 à 4,31 (m, 3H) ; 5,11 à 5,75 (m, 4 H).

- 5 Etape 4: Préparation du (6E)-(2R,3R,4S,5R)-8-éthyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-((3R)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-déc-6-énamide (**Ex8**)

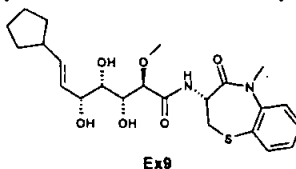


- On introduit successivement dans un ballon de 30 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **30** (0,19 mmol), 71 mg de **11** (0,29 mmol), 64 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,39 mmol) dans 2,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 96 h. On ajoute 4 mL de CH_2Cl_2 au milieu réactionnel. On lave successivement avec 3 mL d'une solution de HCl (0,5N), 3 mL d'eau. La phase aqueuse est réextraite avec 2 fois 4 mL de CH_2Cl_2 . Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (12 g, éluant, CH_2Cl_2 /isopropanol : 95/5). On recueille 63 mg de produit attendu **Ex8**.

ES : $m/z = 465$ (M-H) $^-$.

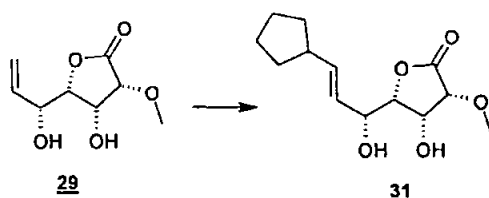
- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) : 0,75 à 0,82 (m, 6H) ; 1,10 à 1,37 (m, 4H) ; 1,70 (m, 1H) ; 3,06 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H) ; 3,20 (s, 3H) ; 3,25 à 3,3 (m, 4H) ; 3,44 (dd, $J = 7,0$ et 11, 5 Hz, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 4,41 (m, 1H) ; 4,51 (m, 1H) ; 5,26 à 5,37 (m, 2H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,57 (m, 1H) ; 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ex9: (2R,3R,4S,5R,6E)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-[(3R)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide



- 30 Etape 1: Préparation du (3R,4R,5S)-5-[(1R,2E)-3-cyclopentyl-1-hydroxyprop-2-én-1-yl]-4-hydroxy-3-méthoxydihydrofuran-2(3H)-one (**31**)

32

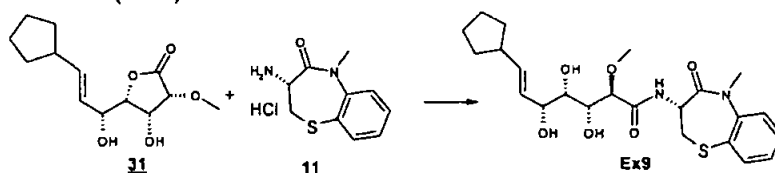


Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 726 μ L (5,3 mmol) de vinylcyclopentane puis 90,2 mg (106 μ mol) de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C au micro-ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-M (éluant : Hept/AcOEt 40/60). Le produit **31** (76,3 mg, R_f = 0.35 dans les conditions d'éluant utilisées) est obtenu sous forme d'un solide marron.

MS : m/z = 279 [M+Na]⁺, 257 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 5.82 (dd, 1H, J=8 Hz et 16 Hz), 5.50 (dd, 1H, J=6 Hz et 16 Hz), 5.39 (d, 1H, J=4.5 Hz), 5.15 (d, 1H, J=6 Hz), 4.27 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H, J=3 Hz et 8 Hz), 3.41 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.26 (m, 2H).

15 Etape 2: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex9**)

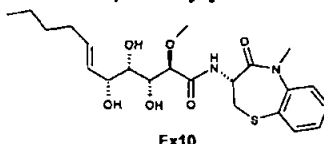


Dans un monocol de 30 mL, introduire 60 mg (234 μ mol) de **31**, 68,7 mg (281 μ mol) de **11**, 58,3 mg (351 μ mol) de 2-éthylhexanoate de sodium dans 2,5 mL de THF. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 1 semaine. La solution est ensuite reprise avec 5 mL de CH₂Cl₂ puis lavée avec 4 mL d'HCl 0,5 N puis 4 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite par 2*5 mL de CH₂Cl₂ puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-M (éluant : CH₂Cl₂/Isopropanol 97/3). Le produit **Ex9** (91,7 mg, R_f = 0.25 dans les conditions d'éluant utilisées) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

30 MS : m/z = 929 [2M+H]⁺, 465 [M+H]⁺, 447 [(M-H₂O)+H]⁺, 429 [(M-2H₂O)+H]⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8.24 (d, 1H, J=8 Hz), 7.67 (d, 1H, J=8Hz), 7.57 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 5.57 (dd, 1H, J=6.5 Hz et 15 Hz), 5.34 (dd, 1H, J=6.5 Hz et 15 Hz), 4.53 (d, 1H, J=4.5 Hz), 4.41 (m, 1H), 4.33 (d, 1H,

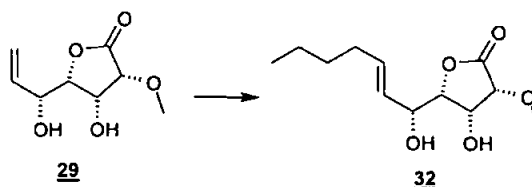
J=4.5 Hz), 4.30 (d, 1H, J=5 Hz), 3.91 (m, 1H), 3.66 (d, 1H, J=8 Hz), 3.47 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (t, 1H, J=12 Hz), 2.38 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.22 (m, 2H).

- 5 **Ex10**: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]undéc-6-énamide



Etape 1: Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-[(1*R*,2*E*)-1-hydroxyhept-2-én-1-yl]-3-méthoxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**32**)

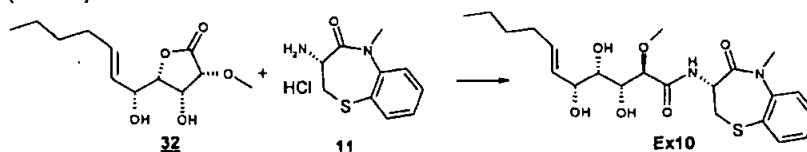
10



Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 665 µL (5,3 mmol) d'hexène-1 puis 90,2 mg (106 µmol) de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C au micro-ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-S (éluant : Hept/AcOEt 40/60). Le produit **32** (57,3 mg, R_f = 0.29 dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide beige.

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 5.81 (m, 1H), 5.51 (dd, 1H, J=5 Hz et 15.5 Hz), 5.38 (d, 1H, J=4.2 Hz), 5.14 (d, 1H, J=4.9 Hz), 4.26 (m, 3H), 3.96 (dd, 1H, J=2.2 Hz et 8.8 Hz), 3.41 (s, 3H), 2.03 (q, 2H, J=6 Hz), 1.32 (m, 4H), 0.87 (t, 3H, J=8 Hz)

- 25 Etape 2: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]undéc-6-énamide (**Ex10**)

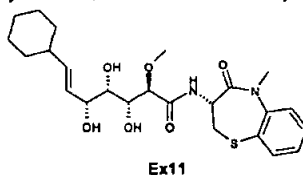


- 30 Dans un monocol de 20 mL, introduire 60 mg (246 µmol) de **32**, 72,1 mg (294 µmol) de **11**, 61,2 mg (368 µmol) de 2-éthylhexanoate de sodium dans 2,5 mL de THF. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 48 heures. La solution est ensuite reprise avec 5 mL de CH₂Cl₂ puis

lavée avec 4 mL d'HCl 0,5 N puis 3 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite par 2*5 mL de CH₂Cl₂ puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice biotage 12-M (éluant : CH₂Cl₂/Isopropanol 98/2). Le produit **Ex10** (30,2 mg, R_f = 0.19 dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

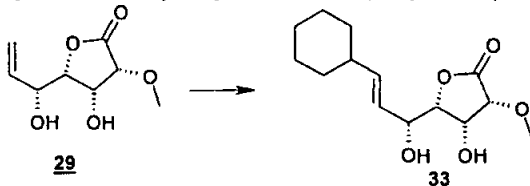
MS : m/z (ES⁺) = 926 [2M+Na]⁺, 474 [M+Na]⁺, 453 [M+H]⁺, 435 [(M-H₂O)+H]⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8.24 (d, 1H, J=8 Hz), 7.66 (d, 1H, J=8Hz), 7.56 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.36 (dd, 1H, J=7.5 Hz et 16 Hz), 4.52 (d, 1H, J=4 Hz), 4.40 (m, 1H), 4.31 (d, 1H, J=4.5 Hz), 4.28 (d, 1H, J=5 Hz), 3.91 (m, 1H), 3.65 (d, 1H, J=8 Hz), 3.48 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06 (t, 1H, J=12 Hz), 1.95 (m, 2H), 1.26 (m, 4H), 0.86 (t, 3H, J=7.5 Hz)

Ex11: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclohexyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide



Ex11

Etape 1: Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-cyclohexyl-1-hydroxyprop-2-én-1-yl]-4-hydroxy-3-méthoxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**33**)



Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 728 μL (5,3 mmol) de vinylcyclohexane puis 90,2 mg (106 μmol) de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C aux micro-ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 25-M (éluant : Hept/AcOEt 45/55). Le produit **33** (130,4 mg, R_f = 0.33 dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide beige.

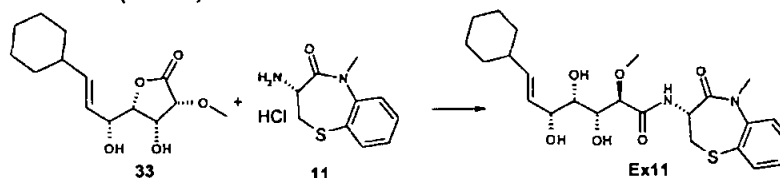
MS : m/z (ES⁺) = 293 [M+Na]⁺

(ES⁻) = 315 [(M+HCOOH)-H]⁻, 269 [M-H]⁻

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 5.8 (dd, 1H, J=6 Hz et 16 Hz), 5.48 (dd, 1H, J=4.5 Hz et 16 Hz), 5.16 (br s, 2H), 4.29 (m, 2H), 4.25 (d, 1H, J=4.5

Hz), 3.95 (dd, 1H, J=3 Hz et 9 Hz), 3.42 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 1.15 (m, 6H)

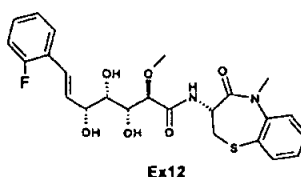
Etape 2: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclohexyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex11**)



Dans un monocol de 20 mL, introduire 120 mg (444 μ mol) de **33**, 130,4 mg (533 μ mol) de **11**, 177 mg (1,065 mmol) de 2-éthylhexanoate de sodium dans 6 mL de THF. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 1 semaine. La solution est ensuite reprise avec 6 mL de CH₂Cl₂ puis lavée avec 2*5 mL d'HCl 0,5 N puis 5 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite par 2*5 mL de CH₂Cl₂ puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-S (éluant : Hept/AcOEt 15/85). Le produit **Ex11** (91,1 mg, R_f = 0.24 dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

MS : m/z (ES⁺) = 979 [2M+Na]⁺, 501 [M+Na]⁺, 479 [M+H]⁺, 461[(M-H₂O)+H]⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8.28 (d, 1H, J=8 Hz), 7.70 (d, 1H, J=8Hz), 7.60 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 5.57 (dd, 1H, J=6.5 Hz et 15 Hz), 5.35 (dd, 1H, J=6.5 Hz et 15 Hz), 4.58 (br s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.93 (t, 1H, J=6.5 Hz), 3.69 (d, 1H, J=8 Hz), 3.50 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.10 (t, 1H, J=12 Hz), 1.92 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.15 (m, 6H)

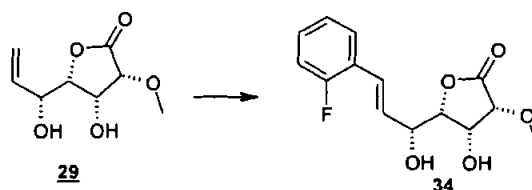
Ex12: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-fluorophényl)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide



30

Etape 1: Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-(2-fluorophényl)-1-hydroxyprop-2-én-1-yl]-4-hydroxy-3-méthoxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**34**)

36



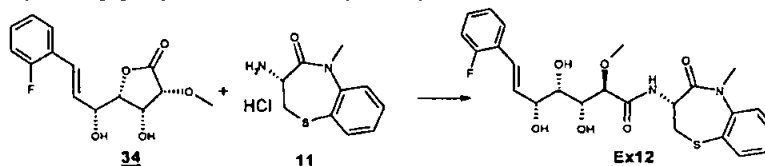
Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 633 µL (5,3 mmol) de 2-fluorostyrène puis 90,2 mg (106 µmol) de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C au micro-ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice biotage 25-M (éluant : Hept/AcOEt 40/60). Le produit **34** (64,4 mg, R_f = 0.24 dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

MS : m/z (ES⁺) = 265 [(M-H₂O)+H]⁺

(ES⁻) = 327 [(M+HCOOH)-H]⁻, 281 [M-H]⁻

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 7.61 (t, 1H, J=9 Hz), 7.31 (m, 1H), 7.19 (t, 2H, J=9 Hz), 6.89 (d, 1H, J=16.1 Hz), 6.50 (dd, 1H, J=4.9 Hz et 16.1 Hz), 5.55 (d, 2H, J=5.5 Hz), 4.49 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (d, 1H, J=4.3 Hz), 4.09 (dd, 1H, J=2.8 Hz et 8.3 Hz), 3.43 (s, 3H)

Etape 2: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-fluorophényl)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex12**)



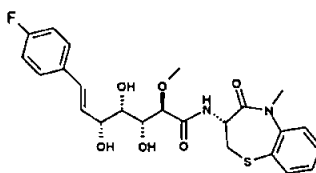
Dans un monocol de 30 mL, introduire 60 mg (212 µmol) de **34**, 62,4 mg (255 µmol) de **11**, 53 mg (319 µmol) de 2-éthylhexanoate de sodium dans 2,5 mL de THF. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 6 jours. La solution est ensuite reprise avec 5 mL de CH₂Cl₂ puis lavée avec 4 mL d'HCl 0,5 N puis 4 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite par 2*5 mL de CH₂Cl₂ puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-M (éluant : CH₂Cl₂/Iso-propanol 98/2). Le produit **Ex12** (45,7 mg, R_f = 0.37 dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

MS : m/z (ES⁺) = 491 [M+H]⁺, 473 [(M-H₂O)+H]⁺

(ES⁻) = 535 [(M+HCOOH)-H]⁻, 489 [M-H]⁻

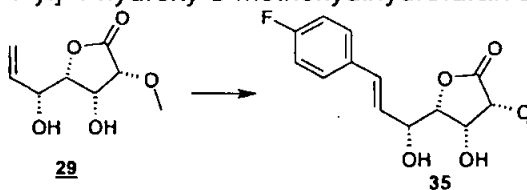
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 8.27 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.54 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.65 (d, 1H, $J=16$ H), 6.38 (dd, 1H, $J=6$ Hz et 16 Hz), 4.95 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4.47 (d, 1H, $J=6.5$ Hz), 4.41 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.70 (d, 1H, $J=8$ Hz), 3.53 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (t, 1H, $J=12$ Hz)

Ex13: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(4-fluorophényl)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide



Ex13

Etape 1: Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-(4-fluorophényl)-1-hydroxyprop-2-én-1-yl]-4-hydroxy-3-méthoxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**35**)

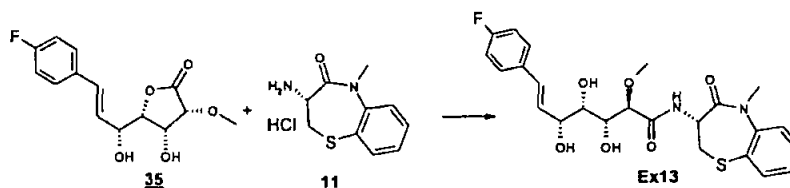


Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH_2Cl_2 , 636 μL (5,3 mmol) de 4-fluorostyrène puis 90,2 mg (106 μmol) de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C au micro-ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 25-M (éluant : CH_2Cl_2 / Iso-propanol 9/1). Le produit **35** (99,2 mg, $R_f = 0.15$ dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

MS : m/z (%) = 282 [MH^+], 152 (100)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 7.5 (dd, 2H, $J=6$ Hz et 9 Hz), 7.17 (t, 2H, $J=9$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J=16$ Hz), 6.33 (dd, 1H, $J=6$ Hz et 15 Hz), 5.52 (br s, 1H), 5.46 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 4.46 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 4.08 (dd, 1H, $J=3$ Hz et 9 Hz), 3.42 (s, 3H)

Etape 2: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(4-fluorophényl)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex13**)



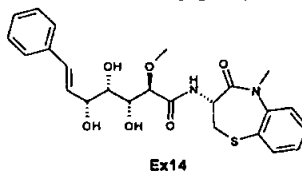
- Dans un monocol de 30 mL, introduire 90 mg (319 μ mol) de **35**, 93,6 mg (383 μ mol) de **11**, 127,2 mg (765 μ mol) de 2-éthylhexanoate de sodium dans 4 mL de THF. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 28 heures. La solution est ensuite reprise avec 6 mL de CH_2Cl_2 puis lavée avec 5 mL d'HCl 0,5 N puis 5 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite par 2*5 mL de CH_2Cl_2 puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-M (éluant : Hept/AcOEt 15/85). Le produit **Ex13** (55,5 mg, Rf = 0.17 dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

MS : m/z (ES^+) = 513 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 491 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

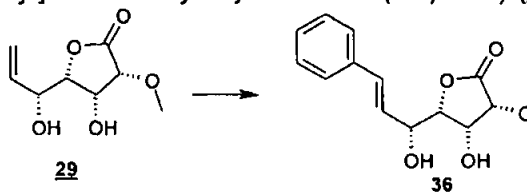
(ES^-) = 535 [($\text{M}+\text{HCOOH}$)- H] $^-$, 489 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$

- RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) = 8.26 (d, 1H, J=8 Hz), 7.65 (d, 1H, J=8Hz), 7.56 (m, 2H), 7.43 (dd, 2H, J=6 Hz et 9 Hz), 7.32 (m, 1H), 7.13 (t, 2H, J=9 Hz), 6.52 (d, 1H, J=16 Hz), 6.20 (dd, 1H, J=6 Hz et 16 Hz), 4.86 (d, 1H, J=4 Hz), 4.49 (d, 1H, J=6 Hz), 4.44 (d, 1H, J=6.5 Hz), 4.40 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.70 (d, 1H, J=8 Hz), 3.53 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.07 (t, 1H, J=12 Hz)

Ex14: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-7-phénylhept-6-énamide



- Etape 1: Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-[(1*R*,2*E*)-1-hydroxy-3-phénylprop-2-én-1-yl]-3-méthoxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**36**)



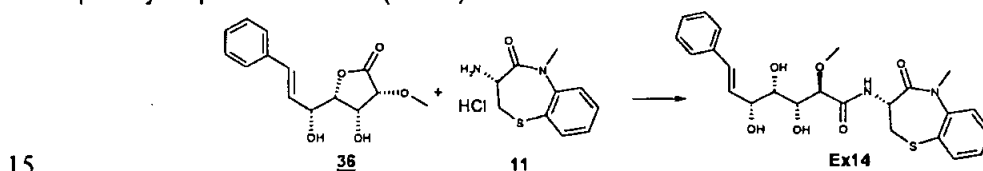
Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) **29**, 4 mL de CH_2Cl_2 , 615 μ L (5,3 mmol) de styrène puis 90,2 mg (106 μ mol) de catalyseur de

Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C au micro-ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 25-M (éluant : CH₂Cl₂/ Iso-propanol 98/2). Le produit **36** (79,6 mg, R_f = 0.24 dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide marron.

MS : m/z (ES⁺) = 527 [2M-H]⁺, 309 [(M+HCOOH)-H]⁺, 263 [M-H]⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 7.45 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.35 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.25 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.77 (d, 1H, J=16 Hz), 5.88 (dd, 1H, J=5.5 Hz et 16 Hz), 5.54 (d, 1H, J=3 Hz), 5.46 (d, 1H, J=5 Hz), 4.48 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, J=4 Hz), 4.09 (dd, 1H, J=3 Hz et 9 Hz), 3.41 (s, 3H)

Etape 2: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-7-phénylhept-6-énamide (**Ex14**)

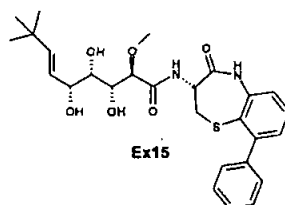


Dans un monocol de 20 mL, introduire 70 mg (265 μmol) de **36**, 77,8 mg (318 μmol) de **11**, 106 mg (636 μmol) de 2-éthylhexanoate de sodium dans 4 mL de THF. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 43 heures. La solution est ensuite reprise avec 6 mL de CH₂Cl₂ puis lavée avec 2*5 mL d'HCl 0,5 N puis 5 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite par 2*5 mL de CH₂Cl₂ puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-S (éluant : Hept/AcOEt 15/85). Le produit **Ex14** (62,4 mg, R_f = 0.3 dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

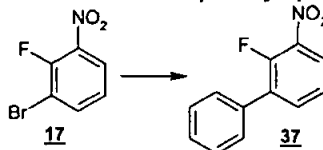
MS : m/z (ES⁺) = 495 [M+Na]⁺, 473 [M+H]⁺
(ES⁺) = 517 [(M+HCOOH)-H]⁺, 471 [M-H]⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8.26 (d, 1H, J=8 Hz), 7.65 (d, 1H, J=8Hz), 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, 2H, J= 6.5 Hz), 7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.53 (d, 1H, J=16 Hz), 6.25 (dd, 1H, J=6 Hz et 16 Hz), 5.34 (d, 1H, J=4.5 Hz), 4.48 (d, 1H, J=6 Hz), 4.44 (d, 1H, J=6.5 Hz), 4.38 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.70 (d, 1H, J=7.5 Hz), 3.53 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.06 (t, 1H, J=12 Hz)

Ex15: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*R*)-4-oxo-9-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]non-6-énamide

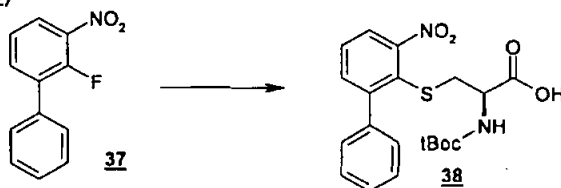


Etape 1: Préparation du 2-fluoro-3-nitrobiphényl (**37**)



- Dans un ballon de 50mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 10 mL d'eau, 3 mL de dioxane et 500 mg de **17** (2,273 mmol), on introduit 277 mg d'acide phenylboronique (2,273 mmol), 46,41 mg de chlorure de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium (C₃₅H₃₀Cl₄FeP₂Pd, PM 816,65, 0,057 mmol) et 2,96 g de carbonate de Césium (9,09 mmol). On chauffe à 100°C le milieu sous agitation pendant 3 h.. On ajoute ensuite 20 ml d'AcOEt et lave avec 2 fois 20 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporé à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (30 g) en éluant avec Heptane/AcOEt (*en gradient AcOEt : 10 à 50%*). On recueille 360 mg de produit attendu **37** (Huile Jaune).
 EI : 217⁺
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): De 7,45 à 7,63 (m, 6H) ; 7,91 (dt, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 8,14 (dt, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H).

Etape 2: Préparation de N-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-S-(3-nitrobiphényl-2-yl)-L-cystéine (**38**)

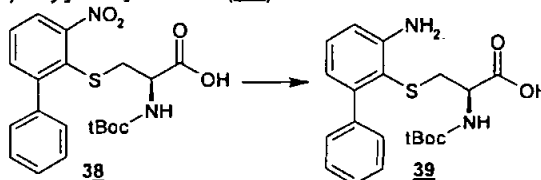


- Dans un tricol de 25 mL contenant 367 mg de L-Boc-Cys-OH (1,657 mmol), 2,5 mL d'eau et 402 mg de NaHCO₃ (4,789 mmol), on introduit goutte à goutte une solution de **37** (360 mg, 1,657 mmol) dans 2,8 mL d'éthanol. On porte le milieu au reflux pendant 6 h, puis évapore l'éthanol et ajoute 5 mL d'eau distillée. On lave ensuite 2 fois la phase aqueuse avec 5 mL d'éther, une fois la phase étherée décantée, on amène la phase aqueuse jusqu'à pH2-3 avec du HCl (1N), et extrait 2 fois avec 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin évaporées à

sec. On obtient 0.81 g de produit brut **38** qui est utilisé directement pour le stade suivant.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,32 (s, 9H) ; de 2,39 à 2,57 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,57 (m, 1H) ; 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,40 à 7,55 (m, 5H) ; 7,59 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,86 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H).

Etape 3: Préparation de S-(3-aminobiphényl-2-yl)-N-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-L-cystéine (**39**)

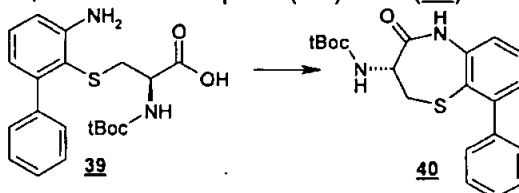


10

Dans un autoclave contenant 810 mg de **38** (1,936 mmol), 69,84 mg de Pd/C (10%) et 20 mL de MeOH, on hydrogène sous 5 bars pendant 10 h à 20°C. Après filtration du catalyseur sur célite, on évapore le solvant et obtient 580 mg de produit attendu **39** qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,33 (s, 9H) ; de 2,60 à 2,75 (m, 2H) ; 3,81 (m, 1H) ; 5,60 (m très étalé, 2H) ; 6,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,24 à 7,41 (m, 5H) ; 12,2 (m très étalé, 1H).

20 Etape 4: Préparation du (3*R*)-3-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]amino}-9-phényl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one (**40**)

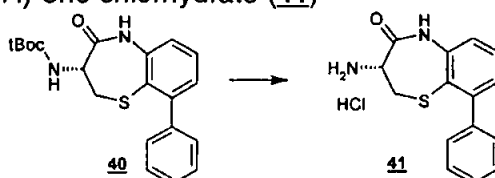


25 Dans un tricol de 25 mL contenant 580 mg de **39** (1,493 mmol), 7 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,269 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (289,4 mg, 1,774 mmol), et 10 minute après, 0,201 ml de TEA (1,43 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 20 ml d'AcOEt, puis lave avec 2 fois 20 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée à sec. Le brut (600 mg d'huile jaune) est chromatographié sur une cartouche de silice (30 g) avec un éluant Heptane/AcOEt (en gradient AcOEt: 10 à 50%). On obtient 410 mg de produit attendu **40** (solide blanc).

30

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,35 (s, 9H) ; 3,02 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 3,45 (dd, $J = 7,5$ et $12,0$ Hz, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; de 7,12 à 7,25 (m, 3H) ; de 7,33 à 7,51 (m, 6H) ; 10,05 (s, 1H).

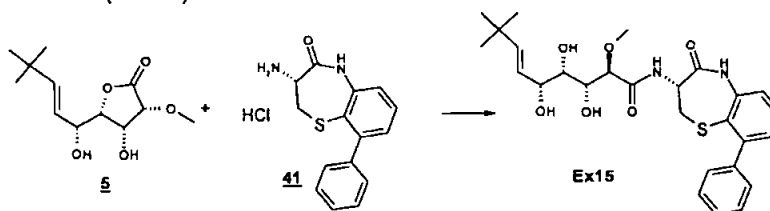
- 5 Etape 4: Préparation du (3*R*)-3-amino-9-phényl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one chlorhydrate (**41**)



Dans un ballon de 50 mL contenant 410 mg de **40** (1,107 mmol), on ajoute 8 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite
10 durant 4 h à TA sous argon. Un précipité blanc se forme, qui est essoré, lavé avec 3 mL de dioxane, puis 5 mL d'éther isopropylique. On obtient ainsi 260 mg d'amine **41** (solide blanc) sous forme de chlorhydrate.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,17 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 3,65 (dd, $J = 8,0$ et $12,0$ Hz, 1H) ; 4,08 (dd, $J = 8,0$ et $12,0$ Hz, 1H) ; 7,21 (dd, $J = 1,5$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 7,28 (dd, $J = 1,5$ et $8,0$ Hz, 1H) ; de 7,35 à 7,49 (m, 5H) ; 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,39 (s large, 3H) ; 10,65 (s, 1H).

- 20 Etape 5: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*R*)-4-oxo-9-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]non-6-énamide (**Ex15**)



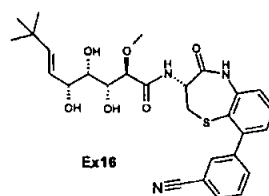
On introduit successivement dans un ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **5** (409 μmol), 151 mg de **41** (491 μmol), 102 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,61 mmol) dans 2,3 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On concentre le milieu réactionnel à sec. Les résidus sont chromatographiés sur une cartouche de silice (15 g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en gradient : MeOH 1 à 10%). On recueille 145 mg de produit attendu **Ex15**.

ES : $m/z = 513$ ($\text{M}-\text{H}^+$)

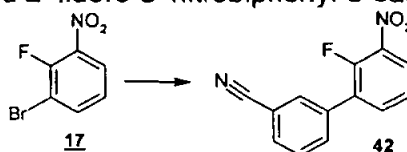
30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,96 (s, 9H) ; 3,10 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 3,22 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; de 3,40 à 3,55 (m, 2H) ; 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,29 (m, 2H) ; 4,54 (m, 2H) ; 5,30 (dd, $J = 7,0$ et

16,0 Hz, 1H) ; 5,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,19 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,23 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,35 à 7,46 (m, 5H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 10,2 (s, 1H).

- 5 **Ex16:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-9-(3-cyanophényl)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide



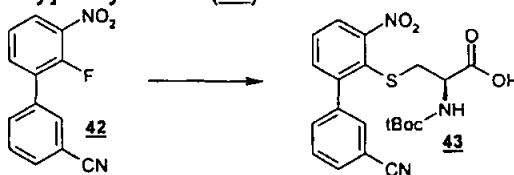
Etape 1: Préparation du 2'-fluoro-3'-nitrobiphényl-3-carbonitrile (**42**)



- 10 Dans un ballon de 50mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 10 mL d'eau, 3 mL de dioxane et 500 mg de **17** (2,273 mmol), on introduit 334 mg d'acide 3-cyano-phenylboronique (2,273 mmol), 46,41 mg de chlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène palladium (C₃₅H₃₀Cl₄FeP₂Pd, PM 816,65, 0,057 mmol) et 2,96 g de carbonate de Césium (9,09 mmol). On chauffe à 100°C le milieu sous agitation pendant 3 h.. On ajoute ensuite 20 ml d'AcOEt et lave avec 2 fois 20 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (30 g) en éluant avec Heptane/AcOEt (en gradient AcOEt : 10 à 50%). On recueille 230 mg de produit attendu **42** (solide blanc).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,93 à 8,04 (m, 3H) ; 8,12 (s large, 1H) ; 8,22 (dt, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H).

- 25 Etape 2: Préparation de *S*-(3'-cyano-3-nitrobiphényl-2-yl)-*N*-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-L-cystéine (**43**)



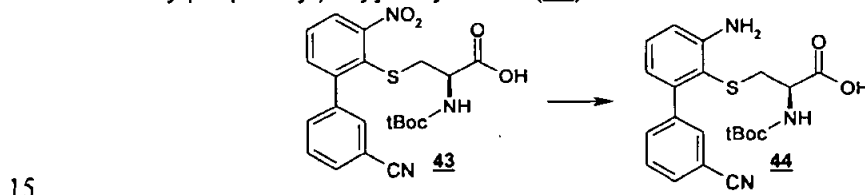
- 30 Dans un tricol de 25 mL contenant 210 mg de L-Boc-Cys-OH (0,950 mmol), 2,5 mL d'eau et 231 mg de NaHCO₃ (2,746 mmol), on introduit goutte à

goutte une solution de **42** (360 mg, 1,657 mmol) dans 3,0 mL d'éthanol. On porte le milieu au reflux pendant 2 h, puis évapore l'éthanol et ajoute 5 mL d'eau distillée. On lave ensuite 2 fois la phase aqueuse avec 10 mL d'éther, une fois la phase étherée décantée, on amène la phase aqueuse jusqu'à

5 pH2-3 avec du HCl (1N), et extrait 2 fois avec 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin évaporées à sec. On obtient 0.41 g de produit brut **43** qui est utilisé directement pour le stade suivant.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,33 (s, 9H) ; de 2,47 à 2,60 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,54 (m, 1H) ; 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,63 à 7,73 (m, 3H) ; de 7,84 à 7,95 (m, 3H) ; 7,98 (s large, 1H) ; 12,55 (m étalé, 1H).

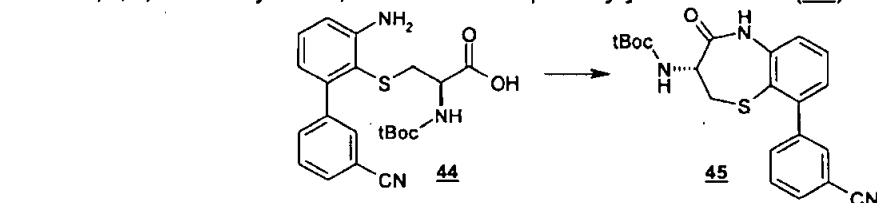
Etape 3: Préparation de *S*-(3-amino-3'-cyanobiphényl-2-yl)-*N*-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-L-cystéine (**44**)



Dans un autoclave contenant 410 mg de **43** (0,925 mmol), 41 mg de Pd/C (10%) et 20 mL de MeOH, on hydrogène sous 7 bars pendant 10 h à 20°C. Après filtration du catalyseur sur célite. On évapore le solvant et obtient 350 mg de produit attendu **44** qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,32 (s, 9H) ; de 2,60 à 2,79 (m, 2H) ; 3,72 (m, 1H) ; 5,70 (m très étalé, 2H) ; 6,48 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,70 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,80 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,52 à 7,83 (m, 4H) ; 12,5 (m très étalé, 1H).

25 Etape 4: Préparation du 3-[(3*R*)-3-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]amino]-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-9-yl]benzonitrile (**45**)

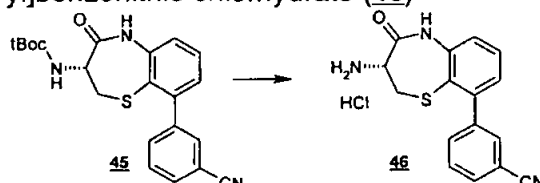


Dans un tricol de 25 mL contenant 350 mg de **41** (0,846 mmol), 4,1 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,153 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (0,164 mg, 1,01 mmol), et 10 minute après, 0,114 ml de TEA (0,811 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 20 ml d'AcoEt, puis lave avec 2 fois 20 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO₄,

filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (15 g) avec un éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (*en gradient MeOH : 0 à 3%*). On obtient 139 mg de produit attendu **45** (solide jaune orangé).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,34 (s, 9H) ; 3,02 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 3,54 (dd, $J = 7,5$ et $12,0$ Hz, 1H) ; 4,21 (m, 1H) ; de 7,19 à 7,30 (m, 3H) ; 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,79 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,83 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,98 (s large, 1H) ; 10,05 (s, 1H).

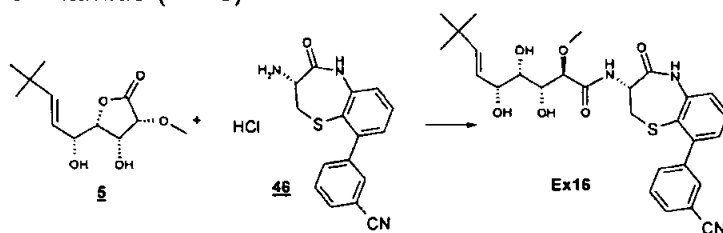
Etape 4: Préparation du 3-[(3*R*)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-9-yl]benzonitrile chlorhydrate (**46**)



Dans un ballon de 25 mL contenant 139 mg de **45** (0,352 mmol), on ajoute 2,6 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite durant 4 h à TA sous argon. Un précipité blanc se forme, qui est essoré, lavé avec 3 mL de dioxane, puis 5 mL d'éther isopropylique. On obtient ainsi 72 mg d'amine **46** (solide blanc) sous forme de chlorhydrate.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 3,19 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 3,68 (dd, $J = 7,5$ et $12,0$ Hz, 1H) ; 4,15 (dd, $J = 7,5$ et $12,0$ Hz, 1H) ; 7,25 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,32 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,77 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,89 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,92 (s large, 1H) ; 8,31 (s large, 3H) ; 10,7 (s, 1H).

Etape 5: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-9-(3-cyanophényl)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide (**Ex16**)

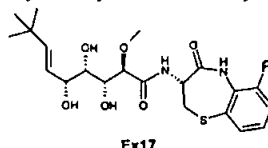


On introduit successivement dans un tube Wheatton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 55 mg de **5** (225 μmol), 74,7 mg de **46** (225 μmol), 74 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,44 mmol) dans 1,3 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 48 h. On concentre le milieu réactionnel à sec. Les résidus sont chromatographiés sur une cartouche de silice (5 g,

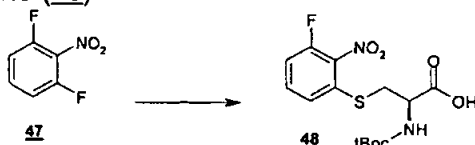
éluant CH₂Cl₂/MeOH en gradient : MeOH 1 à 10%). On recueille 100 mg de produit attendu **Ex16** (solide blanc).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,96 (s, 9H) ; 3,12 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,22 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; de 3,53 à 3,57 (m, 2H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H) ; 4,29 (d large, J = 6,5 Hz, 1H) ; 4,53 (m, 2H) ; 5,30 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,23 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,30 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,75 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,85 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,91 (s large, 1H) ; 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 10,2 (s, 1H).

Ex17: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide



Etape 1: Préparation *N*-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-*S*-(3-fluoro-2-nitrophényl)-*L*-cystéine (**48**)

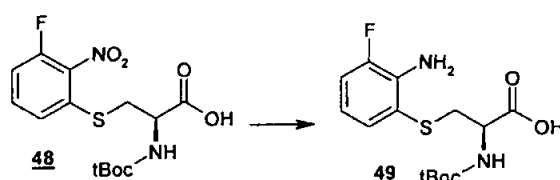


Dans un tricol de 50 mL contenant 2,78 g de L-Boc-Cys-OH (12,57 mmol), 22 mL d'eau et 3,05 g de NaHCO₃ (36,33 mmol), on introduit une solution de 2,6-difluoro-nitrobenzène **47** (2,0 g, 12,57 mmol) dans 26 mL d'éthanol. On laisse le milieu réactionnel à TA pendant 1 nuit, puis porte le milieu à 75°C pendant 1h. On évapore l'éthanol, lave ensuite la phase aqueuse avec 20 mL d'éther, une fois la phase étherée décantée, on amène la phase aqueuse jusqu'à pH2-3 avec du HCl (1N), et extrait 2 fois avec 25 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin évaporées à sec. On obtient 1,29 g de produit brut **48** (huile jaune) qui est utilisé directement pour le stade suivant.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,36 (s, 9H) ; 3,24 (dd, J = 10,0 et 13,5 Hz, 1H) ; 3,53 (dd, J = 5,0 et 13,5 Hz, 1H) ; 4,08 (m, 1H) ; 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,69 (dt, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 12,8 (m étalé, 1H).

Etape 2: Préparation de *S*-(2-amino-3-fluorophényl)-*N*-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-*L*-cystéine (**49**)

47

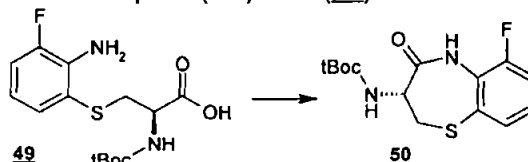


Dans un autoclave contenant 790 mg de **48** (2,192 mmol), 79 mg de Pd/C (10%) et 20 mL d'éthanol, on hydrogène sous 7 bars pendant 10 h à 20°C. Après filtration du catalyseur sur célite, on évapore le solvant et obtient 670 mg de produit attendu **49** (huile jaune) qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

ES : $m/z = 329$ ($M-H^+$)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,38 (s, 9H) ; 2,94 (dd, $J = 10,0$ et 13,5 Hz, 1H) ; 3,09 (dd, $J = 5,0$ et 13,5 Hz, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 5,30 (s large, 2H) ; 6,52 (dt, $J = 6,0$ et 8,0 Hz, 1H) ; de 6,99 à 7,15 (m, 4H).

Etape 3 Préparation du (3R)-3-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]amino-6-fluoro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5H)-one (**50**)

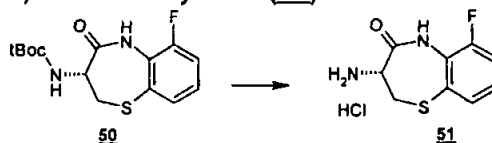


Dans un tricol de 25 mL contenant 670 mg de **49** (2,028 mmol), 10 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,366 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (0,393 mg, 2,41 mmol), et 10 minute après, 0,273 ml de TEA (1,943 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 30 ml d'AcOEt, puis lave avec 2 fois 30 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (70 g) avec un éluant Heptane/AcOEt (*en gradient AcOEt : 8 à 50%*). On obtient 68,4 mg de produit attendu **50** (solide blanc).

ES : $m/z = 311$ ($M-H^+$)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,33 (s, 9H) ; 3,09 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 3,52 (dd, $J = 8,0$ et 12,0 Hz, 1H) ; 4,09 (m, 1H) ; 7,27 (m, 2H) ; 7,39 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 9,96 (s, 1H).

Etape 4: Préparation du (3R)-3-amino-6-fluoro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5H)-one chlorhydrate (**51**)

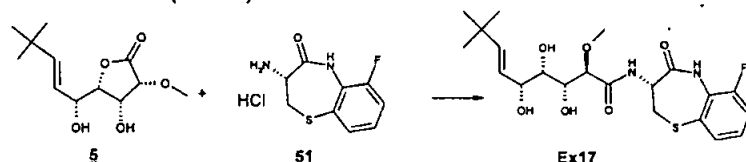


30

Dans un ballon de 25 mL contenant 68,4 mg de **50** (0,219 mmol), on ajoute 1,6 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite durant 4 h à TA sous argon. Après avoir concentré le milieu réactionnel à sec, on obtient ainsi 51 mg d'amine **51** (solide jaune) sous forme de chlorhydrate.

- 5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,23 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 3,75 (dd, $J = 7,5$ et $12,0$ Hz, 1H) ; 4,03 (dd, $J = 7,5$ et $12,0$ Hz, 1H) ; 7,32 (dt, $J = 6,0$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,42 (s large, 3H) ; 10,55 (s, 1H).

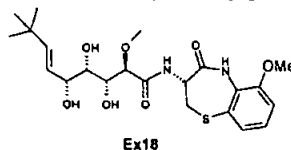
- 10 Etape 5: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide (**Ex17**)



- On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **5** (204 μmol), 51 mg de **51** (204 μmol), 69 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,42 mmol) dans 1,2 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 48 h. On concentre le milieu réactionnel à sec. Les résidus sont chromatographiés sur une cartouche de silice (5 g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en gradient : MeOH 1 à 10%). On recueille 70 mg de produit attendu **Ex17** (solide blanc).

- 20 ES : $m/z = 457$ (MH^+)
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,96 (s, 9H) ; 3,18 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; de 3,45 à 3,59 (m, 2H) ; 3,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 5,29 (dd, $J = 7,5$ et $16,0$ Hz, 1H) ; 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 7,29 (m, 1H) ; 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 10,1 (s, 1H).

- 30 **Ex18:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-6-méthoxy-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-8,8-diméthylnon-6-énamide

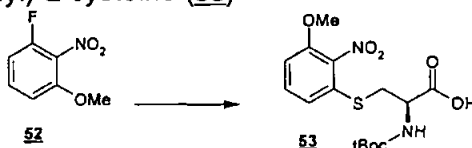


Etape 1: Préparation de 1-fluoro-3-méthoxy-2-nitrobenzène (**52**)



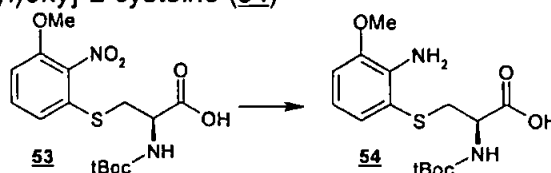
- Dans un tricol de 100 mL contenant 10 ml de THF et 0,255 mL de MeOH, on ajoute 252 mg de d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (6,29 mmol). On agite à TA pendant 1h, et on introduit une solution de 2,6-difluoro-nitrobenzène **47** (1,0 g, 6,29 mmol) dans 10 mL de THF. On laisse le milieu réactionnel à TA pendant 16h. On ajoute 10 ml d'AcOEt, et lave 2 fois avec 20 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et enfin évaporée à sec. On obtient 0,93 g de produit **52** (solide crème)
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 3,95 (s, 3H) ; 7,15 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,21 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,65 (dt, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) .

Etape 2: Préparation de l'acide N-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-S-(3-méthoxy-2-nitrophényl)-L-cystéine (**53**)



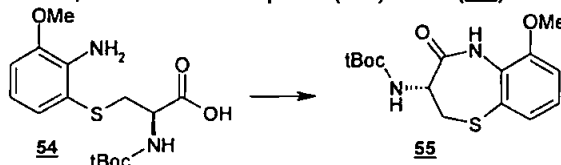
- Dans un tricol de 100 mL contenant 1,422 g de L-Boc-Cys-OH (6,428 mmol), 13 mL d'eau et 1,561 g de NaHCO₃ (18,58 mmol), on introduit une solution de **52** (1,1 g, 6,428 mmol) dans 17 mL d'éthanol. On chauffe le milieu à 100°C pendant 6h. On évapore l'éthanol, lave ensuite la phase aqueuse avec 20 mL d'éther, une fois la phase étherée décantée, on amène la phase aqueuse jusqu'à pH2-3 avec du HCl (1N), et extrait 2 fois avec 25 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin évaporées à sec. Les résidus sont chromatographiés sur une cartouche de silice (25 g, éluant CH₂Cl₂/MeOH *en gradient* : MeOH 1 à 10%), on obtient 2,43 g de produit **53** (solide crème).
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,39 (s, 9H) ; 3,17 (dd, J = 10,0 et 14,0 Hz, 1H) ; 3,40 (dd, J = 4,0 et 14,0 Hz, 1H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,03 (m, 1H) ; 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,23 (m, 2H) ; 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,8 (m étalé, 1H).

Etape 3: Préparation de S-(2-amino-3-méthoxyphényl)-N-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-L-cystéine (**54**)



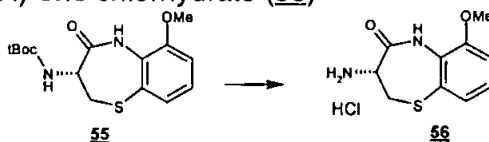
Dans un autoclave contenant 2,43 g de **53** (6,53 mmol), 285 mg de Pd/C (10%) et 174 mL de méthanol, on hydrogène sous 5 bars pendant 10 h à 20°C. Après filtration du catalyseur sur célite, on évapore le solvant et obtient 1,8 g de produit attendu **54** (huile marron) qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

Etape 4 : Préparation du (3*R*)-3-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]amino)-6-méthoxy-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one (**55**)



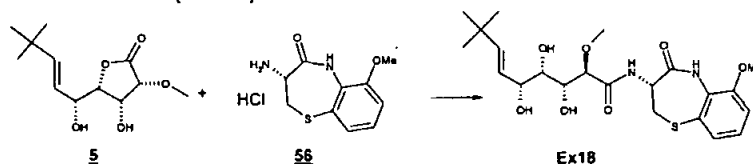
- 10 Dans un tricol de 100 mL contenant 1,80 g de **54** (5,26 mmol), 25 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,948 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (1,019 g, 6,245 mmol), et 10 minute après, 0,708 ml de TEA (5,04 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 50 ml d'AcOEt, puis lave avec 2 fois 50 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO₄,
- 15 filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (150 g) avec un éluant Heptane/AcOEt (*en gradient* AcOEt : 10 à 50%). On obtient 450 mg de produit attendu **55** (solide blanc).
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,32 (s, 9H) ; 3,05 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,48 (dd, J = 7,0 et 12,0 Hz, 1H) ; 3,82 (s, 3H) ; 4,04 (m, 1H) ; de 7,10 à 7,12 (m, 4H) ; 9,40 (s, 1H).
- 20

Etape 5: Préparation du (3*R*)-3-amino-6-méthoxy-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one chlorhydrate (**56**)



- 25 Dans un ballon de 100 mL contenant 450 mg de **55** (1,387 mmol), on ajoute 10,4 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite durant 3 h à TA sous argon. Un précipité blanc se forme, qui est essoré, lavé avec 3 mL de dioxane, puis 5 mL d'éther isopropylique. On obtient ainsi 259 mg d'amine **56** (solide crème) sous forme de chlorhydrate.
- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 3,19 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,71 (m, 1H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,83 (m, 1H) ; de 7,17 à 7,30 (m, 3H) ; 8,39 (s, 3H) ; 10,05 (s, 1H).

Etape 6: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-6-méthoxy-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-8,8-diméthylnon-6-énamide (**Ex18**)

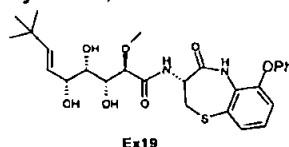


- 5 On introduit successivement dans un tube Wheatton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **5** (409 μ mol), 107 mg de **56** (409 μ mol), 170 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,02 mmol) dans 2 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On concentre le milieu réactionnel à sec. Les résidus sont chromatographiés sur une cartouche de silice (12 g, éluant AcOEt). On recueille 175 mg de produit attendu **Ex18** (meringue blanche).

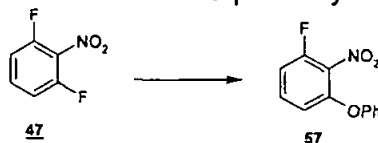
ES : $m/z = 467$ ($M-H^+$)

- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,96 (s, 9H) ; 3,09 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H) ; 3,20 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; de 3,45 à 3,55 (m, 2H) ; 3,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,92 (m, 1H) ; de 4,30 à 4,45 (m, 3H) ; 4,55 (s large, 1H) ; 5,29 (dd, $J = 7,0$ et $16,0$ Hz, 1H) ; 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; de 7,12 à 7,26 (m, 3H) ; 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 9,58 (s, 1H).

- Ex19:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*R*)-4-oxo-6-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]non-6-énamide



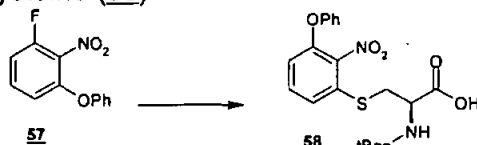
Etape 1: Préparation de 1-fluoro-2-nitro-3-phénoxybenzène (**57**)



- Dans un tricol de 50 mL contenant 10ml de DMF et 0,592 g de phénol, on ajoute 252 mg de d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (6,29 mmol). On agite à TA pendant 1h, et on introduit une solution de 2,6-difluoro-nitrobenzène **47** (1,0 g, 6,29 mmol) dans 10 mL de DMF. On laisse le milieu réactionnel à TA pendant 24h. On ajoute 50 ml d'AcOEt, et lave 2 fois avec 20 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et enfin évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (120 g) avecun éluant Heptane/AcOEt (en gradient AcOEt : 0 à 50%). On obtient 1,07 g de produit attendu **57** (huile jaune).

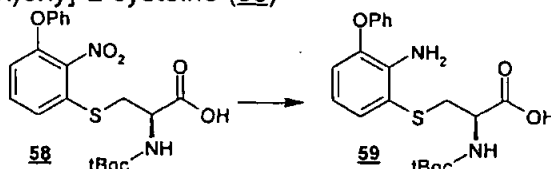
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 6,92 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,17 (d large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,36 (t large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,65 (dt, $J = 6,0$ et 8,0 Hz, 1H).

5 Etape 2: Préparation *N*-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-*S*-(2-nitro-3-phénoxyphényl)-L-cystéine (**58**)



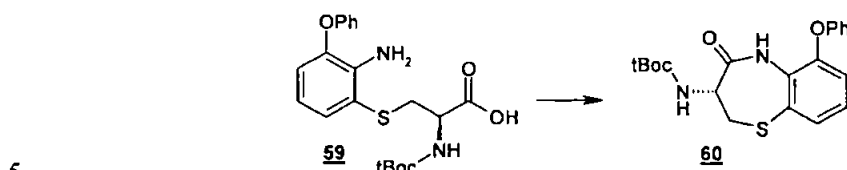
Dans un tricol de 25 mL contenant 0,693 g de L-Boc-Cys-OH (3,13 mmol), 6,3 mL d'eau et 0,76 g de NaHCO_3 (9,05 mmol), on introduit une solution de **57** (0,73 g, 3,13 mmol) dans 8 mL d'éthanol. On chauffe le milieu à 75°C pendant 6h. On évapore l'éthanol, ajoute 10 ml d'eau distillée, lave ensuite 2 fois la phase aqueuse avec 10 mL d'éther, une fois la phase étherée décantée, on amène la phase aqueuse jusqu'à pH2-3 avec du HCl (1N), et extrait 2 fois avec 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées et enfin évaporées à sec. Les résidus sont chromatographiés sur une cartouche de silice (50 g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en gradient : MeOH 1 à 10%), on obtient 760 mg de produit **58** (huile jaune).
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,38 (s, 9H) ; 3,22 (dd, $J = 9,0$ et 14,0 Hz, 1H) ; 3,50 (dd, $J = 5,0$ et 14,0 Hz, 1H) ; 4,08 (m, 1H) ; 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; de 7,18 à 7,28 (m, 2H) ; de 7,39 à 7,49 (m, 3H) ; 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 12,85 (m étalé, 1H).

Etape 3: Préparation de *S*-(2-amino-3-phénoxyphényl)-*N*-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-L-cystéine (**59**)



Dans un autoclave contenant 0,76 g de **58** (1,75 mmol), 76 mg de Pd/C (10%) et 34,5 mL de méthanol, on hydrogène sous 5 bars pendant 10 h à 20°C. Après filtration du catalyseur sur célite, on évapore le solvant et obtient 0,63 g de produit attendu **59** (huile marron) qui est utilisé directement pour l'étape suivante.
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,39 (s, 9H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,11 (m, 1H) ; 3,98 (m, 1H) ; 5,10 (m étalé, 2H) ; 6,58 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 6,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; de 7,00 à 7,20 (m, 3H) ; 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 12,5 (m très étalé, 1H).

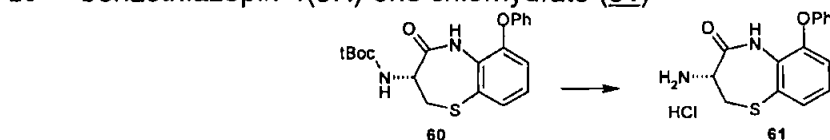
Etape 4 : Préparation du (3*R*)-3-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]amino}-6-phénoxy-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one (**60**)



Dans un tricol de 25 mL contenant 0,63g de **59** (1,56 mmol), 7,5 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,281 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (0,302 g, 1,85 mmol), et 10 minute après, 0,21 ml de TEA (1,49 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 15 ml d'AcoEt, puis lave avec 2 fois 15 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (120 g) avec un éluant Heptane/AcOEt (*en gradient* AcOEt : 0 à 30%). On obtient 188 mg de produit attendu **60** (solide blanc).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,35 (s, 9H) ; 3,09 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,52 (dd, J = 7,0 et 12,0 Hz, 1H) ; 4,21 (m, 1H) ; de 6,97 à 7,05 (m, 3H) ; de 7,08 à 7,18 (m, 2H) ; 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 9,81 (s, 1H).

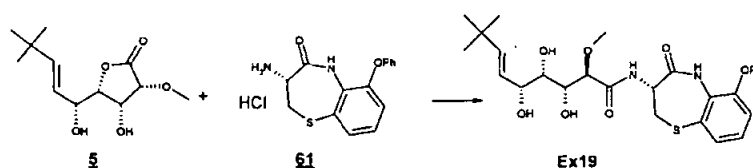
Etape 5: Préparation du (3*R*)-3-amino-6-phénoxy-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one chlorhydrate (**61**)



Dans un ballon de 100 mL contenant 188 mg de **60** (0,487 mmol), on ajoute 3,65 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On concentre à sec le milieu réactionnel, et reprend par 10 mL d'éther isopropylique. On obtient, après filtration, 100 mg d'amine **61** (solide blanc) sous forme de chlorhydrate.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 3,22 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,79 (dd, J = 7,0 et 12,0 Hz, 1H) ; 4,08 (dd, J = 6,0 et 12,0 Hz, 1H) ; 6,97 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,42 (m, 3H) ; 8,44 (s large, 3H) ; 10,45 (s, 1H).

Etape 6: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*R*)-4-oxo-6-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]non-6-énamide (**Ex19**)

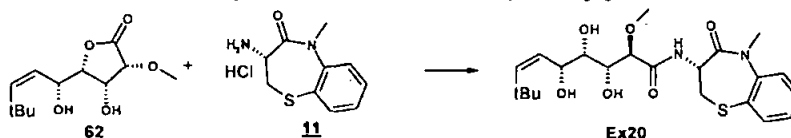


On introduit successivement dans un tube Wheatton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 75 mg de **5** (307 μ mol), 99,1 mg de **61** (307 μ mol), 127 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,77 mmol) dans 1,6 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On concentre le milieu réactionnel à sec. Les résidus sont chromatographiés sur une cartouche de silice (5 g, éluant AcOEt). On recueille 56 mg de produit attendu **Ex19** (meringue blanc).

ES : $m/z = 529$ (M-H⁺)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,12 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,19 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,54 (dd, J = 6,5 et 12,0 Hz, 1H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,32 (m, 2H) ; 4,52 (m, 1H) ; 4,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,30 (dd, J = 6,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,00 (m, 3H) ; 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,42 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,97 (s, 1H).

Ex20: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*Z*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]non-6-énamide



On introduit successivement dans un ballon de 5 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **62** (205 μ mol) (préparé selon le mode opératoire décrite à l'étape 3 de l'**Ex1**, à partir de (4*S*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-4-((*Z*)-3,3-diméthyl-but-1-enyl)-7-méthoxy-2,2-diméthyl-tetrahydro-furo[3,2-*d*]-1,3-dioxin-6-one, obtenu minoritairement lors de la préparation de **4**, selon les modes opératoires décrites dans Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865), 61 mg de **11** (246 μ mol), 51 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,31 mmol) dans 1 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 10 mL de CH₂Cl₂ au milieu réactionnel. On lave avec 5 mL d'une solution de HCl (1 N). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut (0,15 g) est chromatographié sur une cartouche de silice (5 g, éluant Heptane/AcOEt : 10/90). On recueille 68 mg de produit attendu **Ex20**.

ES : $m/z = 451$ (M-H⁺).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,12 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,19 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,54 (dd, J = 6,5 et

12,0 Hz, 1H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,32 (m, 2H) ; 4,52 (m, 1H) ; 4,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,30 (dd, J = 6,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,00 (m, 3H) ; 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,42 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,97 (s, 1H).

Activité biologique des produits préparés:

Au jour du dépôt de la demande, il a été mesuré que le Caco2-TC7 du produit de l'exemple 5 est Papp single point = 23.10^{-7} cm.sec⁻¹. Ce composé présente une meilleure stabilité métabolique totale (11% de métabolisation chez la souris) que le produit de l'exemple 20 (99%) décrit dans la demande de brevet WO2006/056696.

L'activité antiproliférative des produits des exemples du tableau 1 a été déterminée par mesure de l'inhibition de la prolifération cellulaire de cellules HCT116. Les cellules sontensemencées dans un milieu de culture cellulaire à une concentration de 10 000 cellules par puits, dans 0.17 mL de milieu, et 20 µL de produit à tester, à différentes concentrations, et 10 µL de Thymidine [méthyl-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.

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).

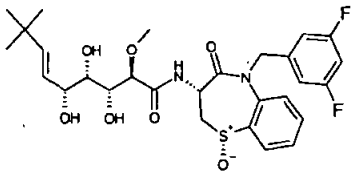
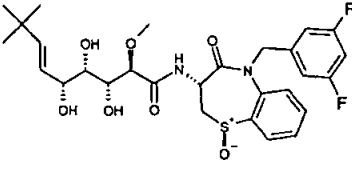
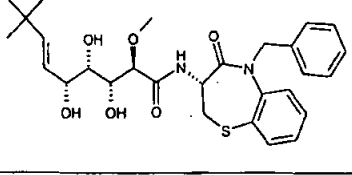
Après 96 heures, l'incorporation de ¹⁴C-thymidine est comptée dans un compteur à scintillation liquide 1450 Microbeta Wallac Trilux. Les résultats R sont exprimés en cpm (coups par minute) et convertis en pourcentage d'inhibition de croissance GI% en faisant premièrement la soustraction de la moyenne 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 % = $(R - B) \times 100 / C$ %).

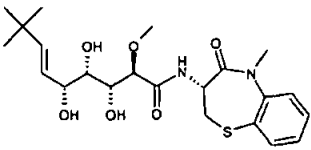
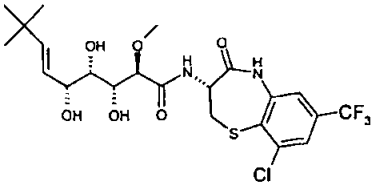
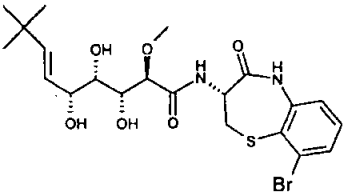
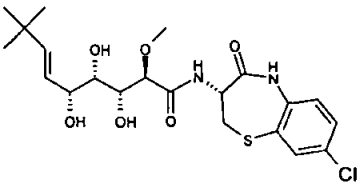
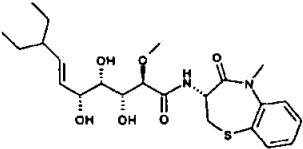
Les valeurs d'IC₅₀ sont calculées à l'aide de l'équation 205 du logiciel XLFit (IDBS company, UK) par analyse de régression non linéaire utilisant

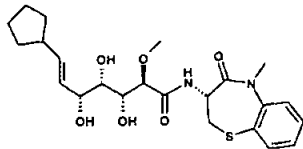
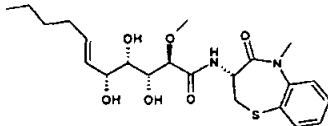
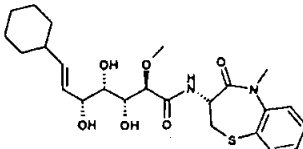
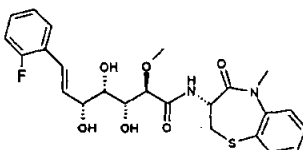
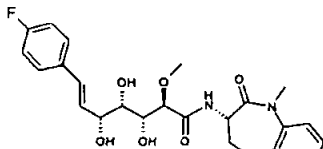
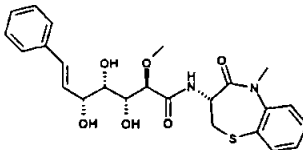
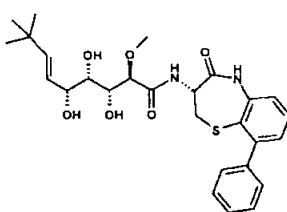
l'algorithme Marquardt (Donald W. MARQUARDT, J.Soc.industry.appl, vol 11, No. 2, June, 1963).

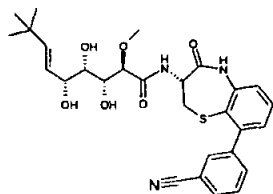
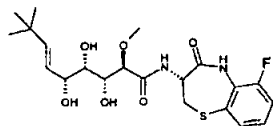
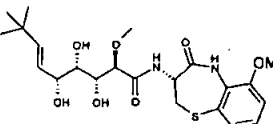
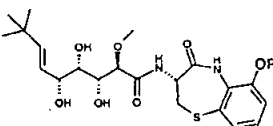
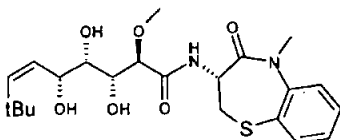
Les produits du tableau 1 présentent une IC50 sur les cellules HCT116 généralement inférieure à 30µM et de préférence inférieure à 100nM. Par exemple, le produit de l'exemple 3 a une IC50 de 10 nM et le produit de l'exemple 5 a une IC50 de 14 nM. Le produit de l'exemple 1 a une IC50 de 9 nM, le produit de l'exemple 2 a une IC50 de 20 nM, le produit de l'exemple 4 a une IC50 de 19 nM et le produit de l'exemple 9 a une IC50 de 7 nM.

- Tableau 1 -

Exemple	Structure
Ex1	
Ex2	
Ex3	

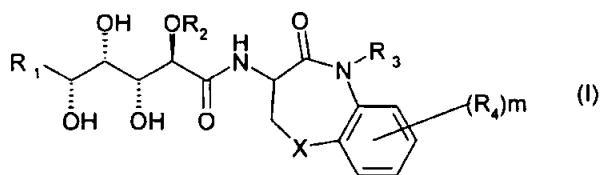
Ex4	
Ex5	
Ex6	
Ex7	
Ex8	

Ex9	
Ex10	
Ex11	
Ex12	
Ex13	
Ex14	
Ex15	

Ex16	
Ex17	
Ex18	
Ex19	
Ex20	

REVENDICATIONS

1. Produit de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

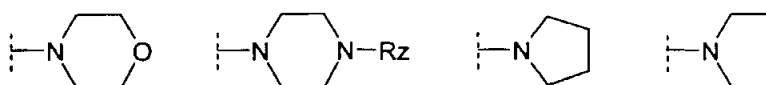
- 5 a) R_1 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyl(C1-C12)alkyle, cycloalkyl(C2-C12)alcényle, cycloalkyl(C2-C12)alcynyle, hétérocyclyl(C1-C12)alkyle, hétérocyclyl(C2-C12)alcényle, hétérocyclyl(C2-C12)alcynyle, aryl(C1-C12)alkyle, aryl(C2-C12)alcényle, aryl(C2-C12)alcynyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C2-C12)alcényle, hétéroaryl(C2-C12)alcynyle, le groupe aryle de chaque R_1 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes;
- 10 b) R_2 est sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C6)alkyle, aryl(C1-C6)alkyle, hétéroaryl(C1-C6)alkyle, aryle, hétéroaryle, (C1-C6)alkylthio(C1-C6)alkyle, di(C1-C6)alkylamino(C1-C6)alkyle, aryloxy(C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkoxy(C1-C6)alkyle;
- 15 c) R_3 est sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R_5), CONH(R_5), CO(R_5), O(R_5), R_5 ;
- 20 d) R_4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, N(R_5)₂, NO₂, CN, COO(R_5), CON(R_5)₂, NHCO(R_5), NHCOO(R_5), OCONH(R_5), O(R_5), R_5 ou bien, deux substituants R_4 , liés à 2 carbones adjacents du phényl, forment ensemble un cycle

choisi parmi cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs R_4 .

e) m a pour valeur 0, 1, 2, 3, ou 4 ;

f) X est choisi parmi S, SO ou SO_2 ;

- 5 g) R_5 est indépendamment choisi parmi doublet d'électrons non liant, H, (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, halogéno(C1-C12)alkyle, aryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroarylaryl(C1-C12)alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, dans lequel chaque R_5 est éventuellement substitué par au moins un
- 10 substituant choisi parmi OH, halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, aryl(C1-C4)alkyle, aryle, hétéroaryl(C1-C4)alkyl, hétéroaryle, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $CONH_2$,



- chacun des R_z est indépendamment sélectionné dans le groupe
- 15 constitué par H, $COO(R_5)$, $CONH(R_5)$, $CON(R_5)_2$, $CO(R_5)$, R_5 , dans lequel chaque R_5 est indépendamment choisi parmi (C1-C4)alkyle, halogéno(C1-C4)alkyle, aryl(C1-C4)alkyle, hétéroaryl(C1-C4)alkyle, dans lequel chaque R_5 est éventuellement substitué par un
- 20 substituant choisi parmi OH, halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, aryl(C1-C4)alkyle, aryle, hétéroaryl(C1-C4)alkyle, hétéroaryle ;

à la condition que lorsque R_1 est (E) $-CH=CH-C(CH_3)_3$, R_2 est méthyle, X est S et m est 0, alors R_3 n'est pas un atome d'hydrogène, un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle ou un groupe $-CH_2-CH=CH_2$.

- 25 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est choisi parmi $-C(R_6)=C(R_7)(R_8)$ dans lequel R_6 , R_7 , et R_8 sont indépendamment

sélectionnés parmi H, (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle.

3. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que R_1 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
4. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que R_1 est choisi parmi (E) $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, (E) $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, et (E) $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.
5. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R_2 est méthyle.
10
6. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que X est S.
7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que X est SO.
- 15 8. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que X est SO_2 .
9. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que R_3 est indépendamment choisi parmi: méthyle, un groupe phénylméthyle ou un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle.
- 20 10. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que R_3 est H.
11. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que R_4 est indépendamment choisi parmi: F, Cl, Br, phényle, cyanophényle, trifluorométhyle, méthoxy, phénoxy ou bien 2 substituants R_4 , liés à 2 carbones adjacents du phényle, forment ensemble un cycle pyrazine.
25

12. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que m est 0.
13. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi:
- 5 N-[(1R,3R)-5-(3,5-difluoro-benzyl)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide ;
- N-[(1S,3R)-5-(3,5-difluoro-benzyl)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-
- 10 8,8-diméthyl-non-6-énamide ;
- N-[(3R)-5-benzyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide ;
- N-[(3R)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-
- 15 ((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide ;
- N-((3R)-9-chloro-4-oxo-7-trifluorométhyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-
- 8,8-diméthyl-non-6-énamide ;
- 20 N-((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide ;
- N-((3R)-8-chloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-
- 25 énamide ;
- ((6E)-(2R,3R,4S,5R)-8-éthyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-((3R)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-déc-6-énamide.
14. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en
- 30 ce qu'il est choisi parmi:
- (2R,3R,4S,5R,6E)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-[(3R)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide ;

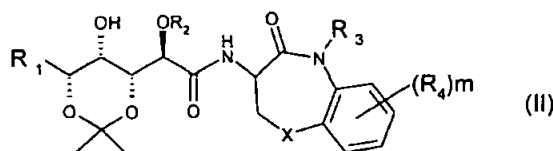
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]undéc-6-énamide;
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclohexyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-
 5 énamide ;
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-fluorophényl)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide ;
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(4-fluorophényl)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-
 10 [(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide ;
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-7-phénylhept-6-énamide ;
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*R*)-4-
 15 oxo-9-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]non-6-énamide ;
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-9-(3-cyanophényl)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide ;
 20 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide ;
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-6-méthoxy-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-8,8-diméthylnon-6-
 25 énamide ;
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*R*)-4-oxo-6-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]non-6-énamide ;
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*Z*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]non-6-
 30 énamide.

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

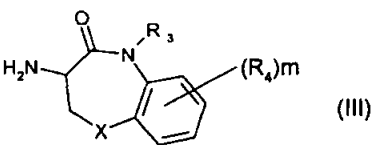
- a) non chirale, ou
 35 b) racémique, ou
 c) enrichie en un stéréo-isomère, ou
 d) enrichie en un énantiomère ;

et en ce qu'il est éventuellement salifié.

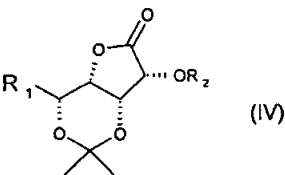
16. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou un sel d'addition de ce produit à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du produit de formule (I).
17. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce produit, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
18. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour la fabrication d'un médicament utile pour prévenir ou traiter un état pathologique.
19. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.
20. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou (I'), caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (II) :



- , dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X et m sont tels que définis précédemment, subit une hydrolyse pour obtenir un produit de formule générale (I) ou (I') .
21. Procédé de préparation, selon la revendication 20, d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou (I'), caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule générale (III) :

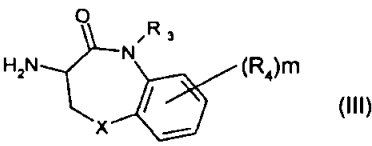


, dans lequel R_3 , R_4 , X et m sont tels que définis précédemment, avec un produit de formule générale (IV) :

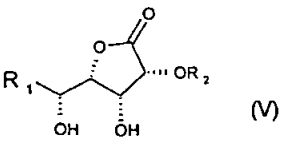


, dans lequel R_1 , R_2 sont tels que définis précédemment, pour obtenir un produit de formule générale (II).

- 5 22. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou (I'), caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule générale (III) :



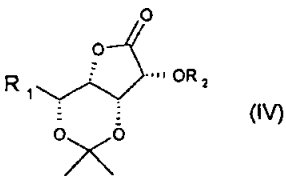
, dans lequel R_3 , R_4 , X et m sont tels que définis précédemment, et un produit de formule générale (V) :



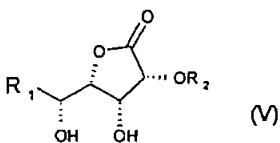
10

, dans lequel R_1 , R_2 sont tels que définis précédemment, pour obtenir un produit de formule générale (I) ou (I').

23. Procédé de préparation, selon la revendication 22, d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou (I'), caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (IV) :

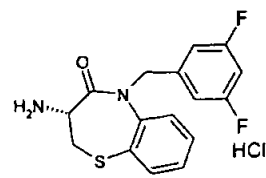


, dans lequel R₁, R₂ sont tels que définis précédemment, subit une hydrolyse pour obtenir un produit formule générale (V) :

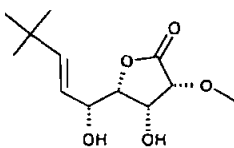


5 , dans lequel R₁, R₂ sont tels que définis précédemment.

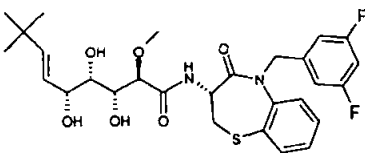
24. Procédé de préparation selon la revendication 22, d'un produit de formule générale (I'), caractérisé en ce qu'un produit de formule (III) suivante :



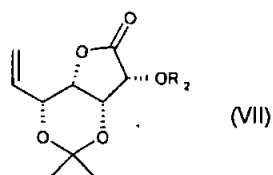
, réagit avec un produit de formule (V) suivante :



10 , afin d'obtenir un produit de formule (I') suivante :

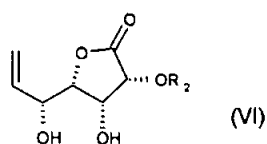


25. Procédé de préparation, selon la revendication 22, d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou (I'), caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (VII) :



, dans lequel R_2 est tel que défini précédemment,

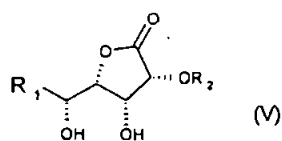
subit une hydrolyse afin d'obtenir un produit de formule générale (VI) :



, dans lequel R_2 est tel que défini précédemment,

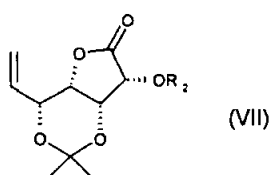
qui subit une métathèse afin d'obtenir un produit de formule générale (V) :

5



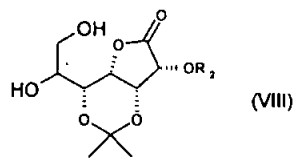
, pour lesquels R_1 représente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'_1$ et R'_1 représente un groupe (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle.

26. Procédé de préparation, selon la revendication 25, d'un produit de
10 formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou (I'),
caractérisé en ce qu'un produit de formule (VII) :



, dans lequel R_2 est tel que défini précédemment,

est obtenu par double déshydratation d'un produit de formule générale (VIII) :



, dans lequel R₂ est tel que défini précédemment.

27. Produits de formule générale (I') et (II) tels que définis dans les revendications 20 à 26, à l'exception de ceux pour lesquels R₁ est (E) - CH=CH-C(CH₃)₃, R₂ est méthyle, X est S, m est 0, et R₃ est un atome d'hydrogène, un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle ou un groupe - CH₂-CH=CH₂, sont un objet de la présente invention.
28. Produits de formule générale (III) caractérisés en ce que X est S, R₃ est H, méthyle, phénylméthyle ou (3,5-difluorophényl)-méthyle et R₄ est F, Cl, Br, phényle, cyanophényle, trifluorométhyle, méthoxy ou phénoxy, ou bien m a pour valeur 0, à l'exception de ceux pour lesquels X est S, m est 0, et R₃ est un atome d'hydrogène ou un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle et à l'exception de ceux pour lesquels X est S, R₃ est phénylméthyle et R₄ est trifluorométhyle ou méthoxy.
29. Produits de formule générale (IV) et (V) caractérisés en ce que R₂ est méthyle et R₁ est -(E) -CH=CH-C₅H₉ ou -(E) -CH=CH-C₆H₅ où le phényle est substitué par un atome de fluor.
30. Produits de formule générale (VI) caractérisés en ce que R₂ est méthyle.

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

La presente invención se refiere especialmente a 2-alcoxi-3,4,5-trihidroxi-
alquilamida-benzotiazepinas, su preparación, composiciones que las contienen
5 y su utilización como medicamento.

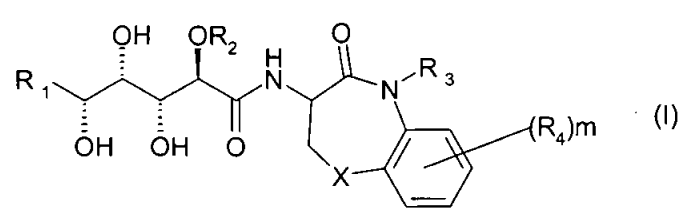
Más especialmente, y según un primer aspecto, la invención se refiere a 2-
alcoxi-3,4,5-trihidroxi-alquilamida-benzotiazepinas útiles como agentes
anticancerígenos.

Las 2-metoxi-3,4,5-trihidroxi-alquilamidas se han descrito en los documentos
10 EEUU 6239127, EEUU 20010044433 A1, WO 01/85697, WO 00/29382, EEUU
4831135, EP 687673 y EEUU 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: J. Org. Chem.
15 (1986), 51(23), 4494-7; J. Org. Chem. (2001), 66(5), 1733-41 ; J. Med. Chem.
2001, 44, 3692-9.

El problema que se propone resolver la presente invención es obtener
productos nuevos que presentan una actividad anticancerígena. Además de
mantener una actividad anticancerígena, algunos de estos productos nuevos
20 pueden presentar igualmente propiedades ventajosas en relación con su
actividad farmacológica, tal como su farmacocinética, biodisponibilidad,
solubilidad, estabilidad, toxicidad, absorción o metabolismo.

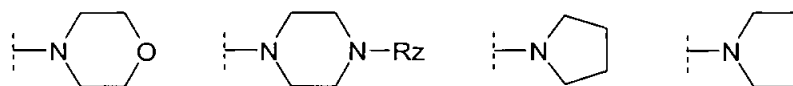
La presente invención tiene por objeto los productos que responden a la
25 fórmula general (I) siguiente:



en la que:

- a) R₁ se selecciona independientemente del grupo constituido por alquilo (C1-C12), alquenilo (C2-C12), alquinilo (C2-C12), cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil-alquilo (C1-C12), cicloalquil-alquenilo (C2-C12), cicloalquil-alquinilo (C2-C12), heterociclil-alquilo (C1-C12), heterociclil-alquenilo (C2-C12), heterociclil-alquinilo (C2-C12), aril-alquilo (C1-C12), aril-alquenilo (C2-C12), aril-alquinilo (C2-C12), heteroaril-alquilo (C1-C12), heteroaril-alquenilo (C2-C12), heteroaril-alquinilo (C2-C12), estando el grupo arilo de cada R₁ sustituido opcionalmente con uno o varios halógenos;
- b) R₂ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C1-C6), aril-alquilo (C1-C6), heteroaril-alquilo (C1-C6), arilo, heteroarilo, alquiltio (C1-C6)-alquilo (C1-C6), dialquilamino (C1-C6)-alquilo (C1-C6), ariloxi-alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6)-alquilo (C1-C6);
- c) -R₃ se selecciona del grupo constituido por H, COO(R₅), CONH(R₅), CO(R₅), O(R₅) y R₅;
- d) R₄ se selecciona independientemente del grupo constituido por H, F, Cl, Br, N(R₅)₂, NO₂, CN, COO(R₅), CON(R₅)₂, NHCO(R₅), NHCOO(R₅), OCONH(R₅), O(R₅) y R₅, o bien, dos sustituyentes R₄, unidos a 2 carbonos adyacentes del fenilo, forman juntos un ciclo elegido entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o varios R₄.
- e) m tiene el valor 0, 1, 2, 3, ó 4;
- f) X se elige entre S, SO o SO₂;

- g) R_5 se elige independientemente entre un par de electrones no enlazantes, H, alquilo (C1-C12), alquenilo (C2-C12), alquinilo (C2-C12), halógeno-alquilo (C1-C12), aril-alquilo (C1-C12), heteroaril-alquilo (C1-C12), heteroarilaril-alquilo (C1-C12), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, en el que cada R_5 está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente elegido entre OH, halógeno, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), aril-alquilo (C1-C4), arilo, heteroaril-alquilo (C1-C4), heteroarilo, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $CONH_2$.



- cada uno de los R_z se selecciona independientemente del grupo constituido por H, $COO(R_5)$, $CONH(R_5)$, $CON(R_5)_2$, $CO(R_5)$ y R_5 , en el que cada R_5 se elige independientemente entre alquilo (C1-C4), halógeno-alquilo (C1-C4), aril-alquilo (C1-C4), heteroaril-alquilo (C1-C4), en el que cada R_5 está sustituido opcionalmente con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), aril-alquilo (C1-C4), arilo, heteroaril-alquilo (C1-C4), heteroarilo;

con la condición de que cuando R_1 es (E) $-CH=CH-C(CH_3)_3$, R_2 es metilo, X es S y m es 0, R_3 no es un átomo de hidrógeno, un grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo o un grupo $-CH_2-CH=CH_2$.

- La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula general (I) anterior, en la que R_1 se selecciona independientemente del grupo constituido por alquilo (C1-C12), alquenilo (C2-C12), alquinilo (C2-C12), cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo (C1-C12), aril-alquenilo (C2-C12), aril-alquinilo (C2-C12), heteroaril-alquilo (C1-C12), heteroaril-alquenilo (C2-C12), heteroaril-alquinilo (C2-C12).

- La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula general (I) anterior, en la que R_2 se selecciona del grupo constituido por alquilo (C1-C6), aril-alquilo (C1-C6), heteroaril-alquilo (C1-C6), arilo, heteroarilo, alquenil(C2-C12)arilo, alquenil(C2-C12)heteroarilo, alquiltio(C1-C6)-alquilo (C1-C6), dialquil(C1-C6)amino-alquilo (C1-C6), ariloxi-alquilo (C1-C6).

Según la invención, R_1 se elige preferentemente entre $-C(R_6)=C(R_7)(R_8)$ en el que R_6 , R_7 , y R_8 se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo.

- Más preferentemente, R_1 se elige entre (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, o también entre (E) $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, (E) $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y (E) $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Más preferentemente, R_1 se elige entre (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_5\text{H}_9$, (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{11}$, (E) $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, (E) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ en el que el fenilo está sustituido opcionalmente con un átomo de flúor.

- 10 Según la invención, R_2 es preferentemente metilo.

Entre los objetos de la presente invención, un primer grupo se caracteriza porque X es S. Un segundo grupo se caracteriza porque X es SO y un tercer grupo se caracteriza porque X es SO_2 .

- 15 Entre los objetos de la presente invención, un cuarto grupo se caracteriza porque R_3 se selecciona independientemente entre: metilo, un grupo fenilmetilo o un grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo. Un quinto grupo se caracteriza porque R_3 es H.

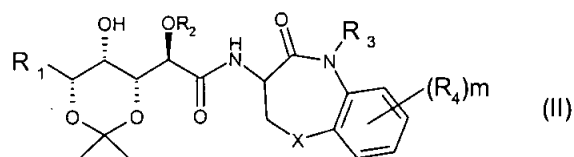
- 20 Entre los objetos de la presente invención, un sexto grupo se caracteriza porque R_4 se selecciona independientemente entre: F, Cl, Br, fenilo, cianofenilo, trifluorometilo, metoxi, fenoxi o bien 2 sustituyentes R_4 , unidos a 2 carbonos adyacentes del fenilo, forman juntos un ciclo piracina. Un séptimo grupo se caracteriza porque m es 0.

De manera preferida, la invención se refiere a los productos ejemplificados en la tabla 1.

- 25 Según otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos de preparación de los productos de fórmula general (I) o (I'). Los productos de fórmula general (I') son precursores, opcionalmente activos, de los productos de fórmula general (I). Los productos de fórmula general (I) se obtienen a partir de los productos de fórmula general (I') por los procedimientos descritos o por una o

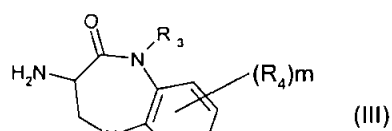
varias reacciones clásicas para el experto en la técnica tal como por ejemplo una ciclopropanación, una oxidación o una separación quiral. Principalmente, los productos de los ejemplos 1 y 2 se obtienen por oxidación del producto 6 de fórmula general (I').

- 5 Los productos de fórmula general (I) o (I') pueden obtenerse por hidrólisis de un producto de fórmula general (II):

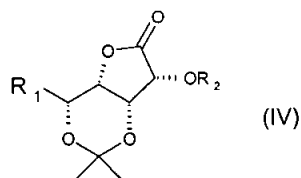


, en el que R₁, R₂, R₃, R₄, X y m son tales como se han definido anteriormente,.

- Los productos de fórmula general (II) pueden obtenerse por reacción de un
10 producto de fórmula general (III):

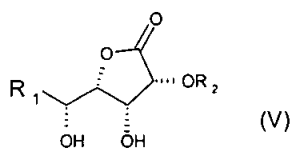


, en el que R₃, R₄, X y m son tales como se han definido anteriormente, con un producto de fórmula general (IV):



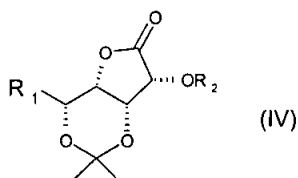
, en el que R₁, R₂ son tales como se han definido anteriormente.

- 15 Los productos de fórmula general (I) o (I') también pueden obtenerse por reacción de un producto de fórmula general (III) tal como se ha definido anteriormente, con un producto de fórmula general (V):

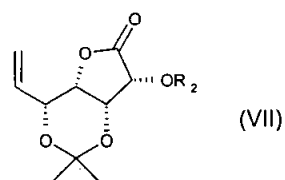


, en el que R_1 , R_2 son tales como se han definido anteriormente.

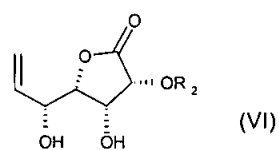
Los productos de fórmula general (V) pueden obtenerse por hidrólisis de un producto de fórmula general (IV):



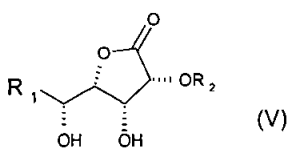
5 , en el que R_1 , R_2 son tales como se han definido anteriormente. Los productos de fórmula general (V) en los que R_1 representa $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'_1$ también pueden obtenerse por hidrólisis de un producto de fórmula general (VII):



10 , en el que R_2 es tal como se ha definido anteriormente, con el fin de obtener un producto de fórmula general (VI):

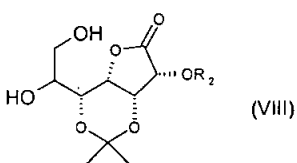


, en el que R_2 es tal como se ha definido anteriormente, que se somete a una metátesis con el fin de obtener un producto de fórmula general (V):



15 , en los que R_1 representa $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'_1$ y R'_1 representa un grupo alquilo (C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

Los productos de fórmula general (VII) pueden obtenerse por doble deshidratación de un producto de fórmula general (VIII):



, en el que R₂ es tal como se ha definido anteriormente.

Los productos de fórmula general (I') y (II) tales como se han definido
 5 anteriormente, con la excepción de aquellos en los que R₁ es (E) -CH=CH-
 C(CH₃)₃, R₂ es metilo, X es S, m es 0, y R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo
 (3,5-difluoro-fenil)-metilo o un grupo -CH₂-CH=CH₂, son un objeto de la
 presente invención.

Los productos de fórmula general (III) en los que X es S, R₃ es H, metilo,
 10 fenilmetilo o (3,5-difluorofenil)-metilo y R₄ es F, Cl, Br, fenilo, cianofenilo,
 trifluorometilo, metoxi o fenoxi, o bien m tiene el valor 0, con la excepción de
 aquellos en los que X es S, m es 0, y R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo
 (3,5-difluoro-fenil)-metilo y con la excepción de aquellos en los que X es S, R₃
 es fenilmetilo y R₄ es trifluorometilo o metoxi, son un objeto de la presente
 15 invención.

Los productos de fórmula general (IV) y (V) en los que R₂ es metilo y R₁ es -(E)
 -CH=CH-C₅H₉ o -(E) -CH=CH-C₆H₅ en los que el fenilo está sustituido con un
 átomo de flúor, son un objeto de la presente invención.

Los productos de fórmula general (VI) en los que R₂ es metilo son un objeto de
 20 la presente invención. Los productos de fórmula general (VII) en los que R₂ es
 metilo son un objeto de la presente invención.

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

Los productos según la invención pueden estar en forma no quiral, o racémica,
 25 o enriquecida en un estereoisómero, o enriquecida en un enantiómero; y
 opcionalmente pueden estar salificados. Se prefieren los productos en los que
 el carbono unido a la amina exocíclica es de configuración (R).

Un producto según la invención podrá utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para prevenir o tratar un estado patológico, en particular un cáncer.

5 Los productos de la presente invención también pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para prevenir o tratar un estado patológico en el que se produce una neovascularización o angiogénesis de forma inapropiada, es decir, en los cánceres en general y en los cánceres particulares tales como el sarcoma de Kaposi o el hemoangioma infantil, pero también en la artritis reumatoide, la osteoartritis y/o sus dolores asociados, las enfermedades
10 inflamatorias del intestino tales como la recto-colitis hemorrágica o la enfermedad de Crohn, las patologías del ojo tales como la degeneración macular asociada a la edad, las retinopatías diabéticas, la inflamación crónica y la psoriasis.

La angiogénesis es un proceso de generación de vasos capilares nuevos a partir de vasos pre-existentes. La angiogénesis tumoral (formación de vasos
15 sanguíneos nuevos), indispensable en el crecimiento tumoral, es igualmente uno de los factores esenciales de la diseminación metastática (Oncogene. 2003 Mayo 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995 Ene;1(1):27-31.).

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

Entre las composiciones sólidas se pueden citar polvos, cápsulas y
25 comprimidos. Entre las formas orales también se pueden incluir las formas sólidas protegidas frente al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidos principalmente por soportes minerales como fosfatos y carbonatos, o soportes orgánicos como lactosa, celulosas, almidón o polímeros. Las formas líquidas están constituidas por
30 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 complejantes y disolventes.

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

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

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

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

- los agentes alquilantes y principalmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucil, busulfán, tiotepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazona y
15 hexametilmelamina
- los derivados del platino como, principalmente, cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
- los agentes antibióticos como, principalmente, bleomicina, mitomicina y dactinomicina
- 20 • los agentes antimicrotubulares como, principalmente, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina y taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- las antraciclinas como, principalmente, doxorubicina, daunorubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona y losoxantrona
- las topoisomerasas de los grupos I y II tales como etopósido, tenipósido,
25 amsacrina, irinotecan, topotecan y tomudex
- las fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT y floxuridina

- los análogos de citidina tales como 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptomurina y 6-tioguanina
 - los análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina
- 5 • el metotrexato y ácido folínico
- las enzimas y diversos compuestos tales como L-asparaginasa, hidroxiurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina así como las hormonas estrógenas, y andrógenas
- 10 • los agentes antivasculares tales como los derivados de combretastatina o de colchicina y sus profármacos.
- los agentes antivasculares tales como los derivados de la combretastatina, por ejemplo CA4P, de las chalconas o de la colchicina, por ejemplo ZD6126, y sus profármacos.
 - Los inhibidores de quinasas tales como ertotinib o imatinib
- 15 • Los agentes bioterapéuticos como anticuerpos tales como rituximab, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab o alemtuzumab
- Los inhibidores del proteasoma tal como bortezomib.

También es posible asociar los compuestos de la presente invención con un tratamiento con radiaciones. Estos tratamientos se pueden administrar de manera simultánea, separada o secuencial. El tratamiento será adaptado por el

20 médico en función de la enfermedad que haya que tratar.

Definiciones

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

- 25 El término « alquilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los 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 son ejemplos de sustituyente alquilo.

- 5 El término « alquenilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene una o varias insaturaciones, que 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-1-enilo, E-1,2-dimetilprop-1-enilo, but-1,3-dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-10 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 alquenilo.

El término « alquinilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene al menos dos insaturaciones que están presentes en un par de átomos de carbono vecinos, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono.

- 15 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 1,2,3,4-20 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; 25 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 30 divalente, diferente del 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; ciclopentenilo;

ciclopentadienilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; cicloheptilo; biciclo[2.2.1]heptilo; ciclooctilo; biciclo[2.2.2]octilo; adamantilo; y perhidronaftilo son ejemplos de sustituyente cicloalquilo.

- 5 El término « heterociclilo » 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. Preferentemente, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y contendrá 4 ó 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos.

- 10 Respecto al fenilo fusionado, cuando m tiene el valor cero se entiende que se trata de un fenilo no sustituido (o sustituido con 4 átomos de hidrógeno), y cuando m tiene el valor 1, 2, 3 ó 4, se entiende que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente R₄.

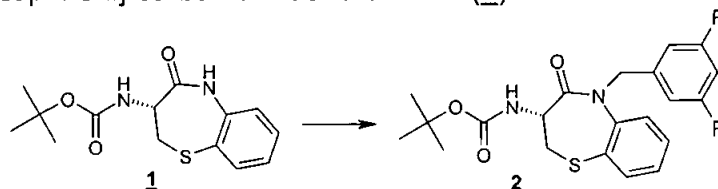
Las ventajas de la invención se ilustrarán más particularmente mediante los siguientes ejemplos:

15 Abreviaturas:

- Ac** acetato; **Bn** bencilo; **°C** grados Celsius; **cat.** catalizador; **CCF** cromatografía en capa fina; **CCP** cromatografía en columna preparativa; **cm** centímetro; δ desplazamiento químico; **d** doblete; **dd** doblete de dobletes; **DMF** dimetilformamida; **DMSO-d⁶** dimetilsulfóxido deuterado; **dt** doblete de tripletes;
- 20 **eq.** equivalente; **ES+/-** electropulverización (modos positivo/negativo); **Et** etilo; **g** gramo; **h** horas; **Hz** hertzios; **Cl₅₀** constante de inhibición del 50% de la actividad; **iPr** isopropilo; **d** días; **J** constante de acoplamiento; **LCMS** cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas; **m** multiplete; **Me** metilo; **mg** miligramos; **MHz** megahertzios; **mL** mililitros; **μ L** microlitros; **mm**
- 25 milímetros; **μ m** micrómetros; **mmol** milimoles; **mn** minutos; **N** mol.L⁻¹; **PF** punto de fusión; **Ph** fenilo; **ppm** partes por millón; **q** cuadruplete; **Rdto** rendimiento; **Rf** factor de retención; **RMN ¹H** resonancia magnética nuclear de protón; **s** singlete; **sl** singlete ancho; **t** triplete; **TA** temperatura ambiente; **tBu** terc-butilo; **TFA** ácido trifluoroacético; **THF** tetrahidrofurano; **t_R** tiempo de retención; **U.V.**
- 30 ultravioleta; **V** voltios.

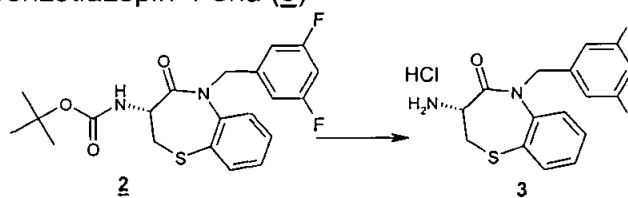
Ej1: N-[(1R,3R)-5-(3,5-difluoro-bencil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida y **Ej2:** N-[(1S,3R)-5-(3,5-difluoro-bencil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida

Etapa 1: Preparación de (3R)-[5-(3,5-difluoro-bencil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-carbamato de terc-butilo (**2**)



- 10 En un matraz de 100 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 40 mL de THF y 1,3 g de **1** (4,4 mmoles), se introducen a TA 177 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (4,42 mmoles). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 1,8 g (8,83 mmoles) de 3,5-difluorobencilo. Se deja el medio con agitación a TA durante una noche. Se añaden 100 mL de AcOEt y se lava la fase orgánica 2 veces con 100 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 3 g de un aceite amarillo, que proporcionan después de cromatografiar en un cartucho de sílice (120 g) eluyendo con una mezcla Heptano/AcOEt (*en gradiente: AcOEt 12 a 100%*) 1,59 g del producto **2**.
- 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 Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (3R)-3-amino-5-(3,5-difluoro-bencil)-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**3**)

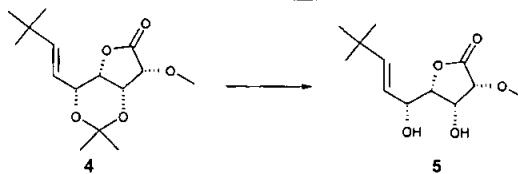


- 30 Se ponen 1,59 g de **2** (3,78 mmoles) en un matraz de 100 mL y se añaden 25 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita durante 5h a TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente, se obtienen 1,44 g de amina **3** en forma de clorhidrato que se utiliza directamente para 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).

5

Etapa 3: Preparación de (3R,4R,5S)-4-hidroxi-5-((2E)-(2R)-1-hidroxi-4,4-dimetilpent-2-enil)-3-metoxi-dihidro-furan-2-ona (**5**)



En un matraz de 250 mL que contiene 40 mL de agua y 3,6 g de **4** (que puede prepararse según los modos de operación descritos en Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865) en suspensión, se añaden 17 mL de TFA en disolución en 10 mL de agua. Se agita el medio durante 1,5 h a TA, se diluye el medio con 290 mL de agua, se congela y se liofiliza. Se obtienen 4 g de un aceite que cristaliza en 20 mL de éter isopropílico a TA. Después de filtrar con succión, de lavar con éter isopropílico y de secar en vacío a 40°C , se obtienen 2,46 g del producto esperado **5** (cristales blancos).

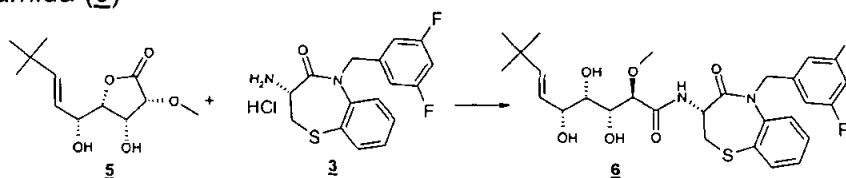
PF: 123°C .

IC: $m/z = 262 \text{ MNH}_4^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,00 (s, 9H); 3,41 (s, 3H); 3,93 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); de 4,22 a 4,31 (m, 3H); 5,19 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 5,42 (dd, $J = 5,0$ y $16,0$ Hz, 1H); 5,43 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,87 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3.239; 2.964; 2.914; 1.701; 1.499; 1.312; 1.253; 1.047 y 751 cm^{-1} .

Etapa 4: Preparación de N-[(3R)-5-(3,5-difluoro-bencil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**6**)



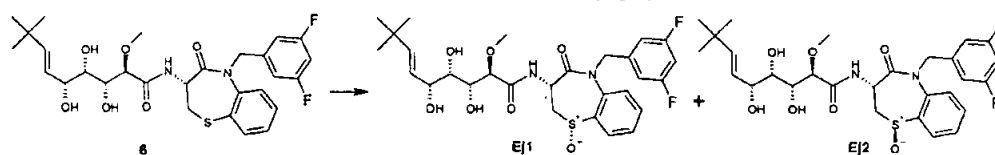
Se introducen sucesivamente en 2,0 mL de THF en un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, 99 mg de **5** (405 μmoles), 362 mg de **3** (1,0 mmol) y 135 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,81 mmoles). Se agita a TA durante 24 h. Se añaden 3 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 3 mL de una disolución de HCl (1N), y después con 5 mL de una disolución 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. Se obtienen 300 mg de un sólido marrón que se cromatografía en

un cartucho de sílice (10g, eluyente Heptano/AcOEt- *en gradiente*: AcOEt 25 a 100%). Se recogen 123 mg del producto esperado **6**.

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 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)

Etapa 4 Preparación de N-[(1R,3R)-5-(3,5-difluoro-bencil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej1**) y N-[(1S,3R)-5-(3,5-difluoro-bencil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej2**)



Se introducen en un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, 100 mg de **6** (177 μmoles), 1 mL de hexafluoro-2-propanol y 35 μl de agua oxigenada al 33%. Se mantiene la agitación a TA durante 5h. Se añaden además 70 μl de agua oxigenada y se deja el medio durante 24 h. Se añaden 3 mL de una disolución de Na₂SO₃ al medio de reacción. Se extrae 2 veces con 3 mL de CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. Se obtienen 65 mg de producto bruto, que se cromatografía en una placa de sílice preparativa (eluyente CH₂Cl₂/MeOH: 90/10). Se recogen 11,5 mg del producto esperado **Ej1** y 28,5 mg del producto esperado **Ej2**.

ES: m/z = 579 (M-H)⁻.

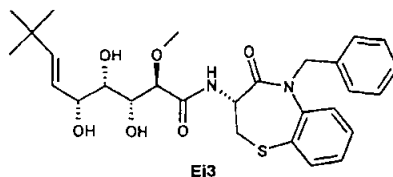
Ej1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,22 (s, 3H); de 3,26 a 3,32 (m enmascarado, 1H); 3,38 (dd, J = 11,0 y 14,5 Hz, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,84 (dd, J = 7,5 y 14,5 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 4,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 4,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,75 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 5,24 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 5,29 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,07 (tt, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H); 7,15 (m, 2H); 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,63 a 7,68 (m, 2H); 8,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

Ej2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); de 3,15 a 3,32 (m enmascarado, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,92 (m,

1H); 4,17 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,44 (m, 1H); 4,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,94 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 5,19 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 5,28 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,96 (m, 2H); 7,13 (tt, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H); 7,53 (m, 1H); de 7,62 a 7,73 (m, 3H); 8,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

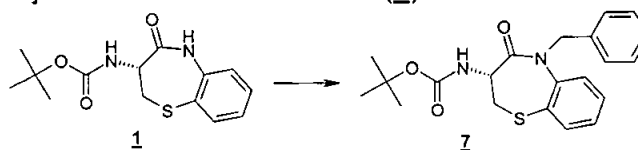
5

Ej3: N-[(3R)-5-bencil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



Ej3

10 Etapa 1: Preparación de (3R)-[5-bencil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-carbamato de terc-butilo (**7**)



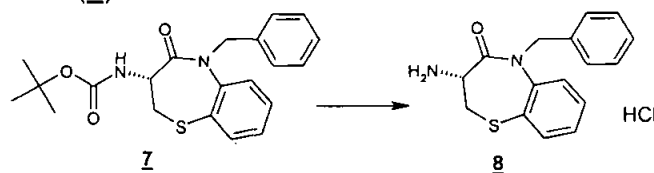
1

7

En un matraz de 50 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 20 mL de THF y 315 mg de **1** (1,07 mmoles), se introducen a TA 42 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (1,07 mmoles). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 183 mg (1,07 mmoles) de bromuro de bencilo. Se deja el medio con agitación durante una noche, se añaden 30 mL de AcOEt y se lava la fase orgánica con 50 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 0,4 g de un aceite translúcido, que proporcionan después de cromatografiar en un cartucho de sílice (10 g) eluyendo con una mezcla CH₂Cl₂/MeOH (*en gradiente: MeOH 1 a 10%*) 0,28 g del producto **7**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,35 (s, 9H); 3,09 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,45 (dd, J = 7,0 y 11,5 Hz, 1H); 4,15 (m, 1H); 4,97 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 5,20 (d, J = 15,5 Hz, 1H); de 7,13 a 7,30 (m, 6H); 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (3R)-amino-5-bencil-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**8**)



7

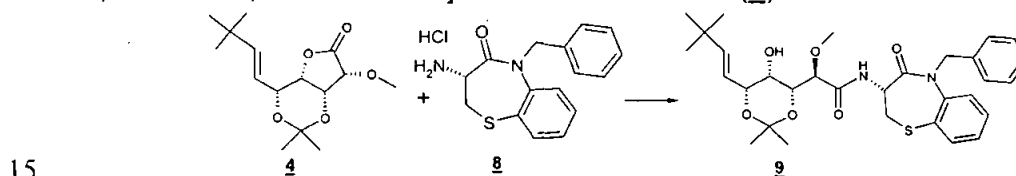
8

Se ponen 0,28 g de **7** (0,73 mmoles) en un matraz de 50 mL y se añaden 6 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita

durante 5h a TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente y triturar con una mezcla de CH_2Cl_2 y éter isopropílico, y después de filtrar con succión se obtienen 0,24 g de amina **8** (merengue amarillo) en forma de clorhidrato, que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

- 5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 3,22 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,73 (dd, $J = 7,0$ y $11,5$ Hz, 1H); 3,91 (dd, $J = 7,0$ y $11,5$ Hz, 1H); 4,97 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 5,33 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); de 7,17 a 7,34 (m, 6H); de 7,48 a 7,59 (m, 2H); 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,60 (s ancho, 3H).
 10 IR (KBr): 2.923; 2.613; 1.680; 1.471; 1.453; 1.261; 1.203; 774; 743; 698; 629 y 458 cm^{-1}

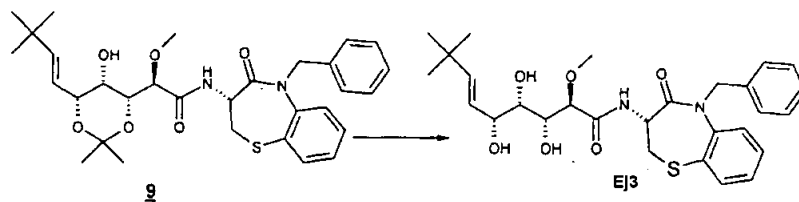
Etapa 3: Preparación de N-((3R)-5-bencil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((1E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**9**)



- Se introducen sucesivamente en un tubo Wheaton, con agitación y bajo atmósfera de argón, 50 mg de **4** (176 μmoles), 113 mg de **8** (0,35 mmoles) y 73 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,44 mmoles) en 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 disolución de HCl (1N), y después con 3 mL de una disolución 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. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (12g, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en *gradiente*: *MeOH* 1 a 10%) y se recogen 100 mg del producto esperado **9**.

- 25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 0,98 (s, 9H); 1,22 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 3,15 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); de 3,22 a 3,34 (m enmascarado, 1H); 3,23 (s, 3H); 3,47 (m, 1H); 3,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 3,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,47 (m, 1H); 4,96 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 5,24 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 5,44 (dd, $J = 7,0$ y $16,0$ Hz, 1H); 5,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 7,14 a 7,30 (m, 6H); 7,52 (m, 2H); 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

- 35 Etapa 4: Preparación de N-[(3R)-5-bencil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej3**)

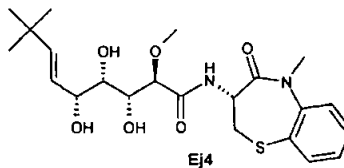


En un matraz de 20 mL se mezclan 101 mg de **9** (178 μ moles) en 0,85 mL de THF y 1,78 mL de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 5 horas a TA. Después, se enfría la disolución a 0°C. Se neutraliza a pH 7,0 con sosa 1N. Se extrae 2 veces con 5 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran y después se llevan a sequedad. Se obtienen 66 mg de producto bruto, que después de purificación en una placa de sílice preparativa (eluyente CH₂Cl₂/MeOH: 90/10) proporciona 16,5 mg del producto esperado **Ej3**.

IC: $m/z = 546$ MNH₄⁺; $m/z = 529$ MH⁺.

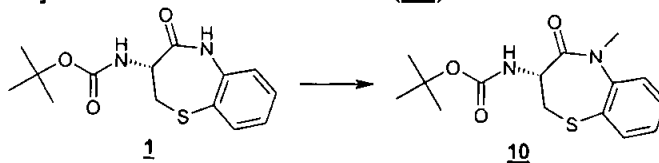
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,17 (t parcialmente enmascarado, J = 11,5 Hz, 1H); 3,21 (s, 3H); de 3,25 a 3,33 (m enmascarado, 1H); de 3,40 a 3,53 (m, 2H); 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,54 (d ancho, J = 4,5 Hz, 1H); 4,94 (d, J = 15,5 Hz, 1H); de 5,25 a 5,32 (m, 2H); 5,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H); de 7,14 a 7,30 (m, 6H); de 7,45 a 7,54 (m, 2H); 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Ej4: N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



20

Etapas 1: Preparación de (3R)-[5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-carbamato de terc-butilo (**10**)



En un matraz de 100 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 15 mL de THF y 1,5 g de **1** (5,1 mmoles), se introducen a TA 224 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (5,6 mmoles). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 0,80 g (5,6 mmoles) de yoduro de metilo. Se deja el medio con agitación durante 1,5 h, se añaden 50 mL de CH₂Cl₂, se lava la fase orgánica 2 veces con 30 mL de agua y 1 vez con 30 mL de una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de

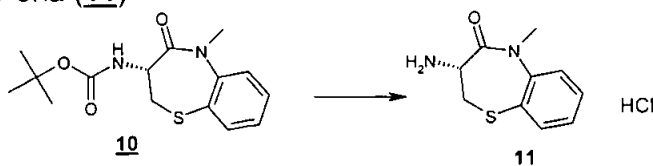
silíce (120 g) con una mezcla Heptano/AcOEt (75 / 25) proporcionando 1,31 g del producto **10**.

PF: 118°C+ /- 2°C.

ES: m/z = 309 MH⁺.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,32 (s, 9H); 3,01 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,41 (dd J = 7,0 y 11,5 Hz, 1H); 4,07 (m, 1H) 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,57 (m, 2H); 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

- 10 Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (3R)-amino-5-metil-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**11**)

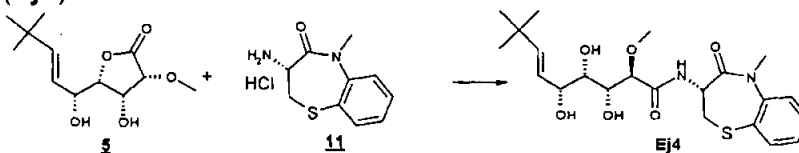


- 15 Se ponen 1,01 g de **10** (3,28 mmoles) en un matraz de 100 mL y se añaden 20 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita durante 2h a TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente, de triturar con éter y de filtrar con succión se obtienen 0,83 g de amina **11** (polvo amarillo claro) en forma de clorhidrato que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

IE: m/z = 208 M⁺.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 3,15 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,67 (dd, J = 7,0 y 11,5 Hz, 1H); 3,85 (dd J = 7,0 y 11,5 Hz, 1H) ; 7,36 (m, 1H) ; 7,56 a 7,63 (m, 2H); 7,69 (m, 1H); 8,41 (s ancho, 3H).

- 25 Etapa 3: Preparación de N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej4**)



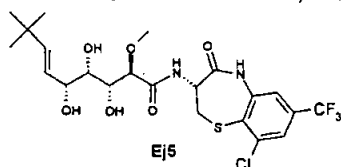
- 30 Se introducen sucesivamente en un matraz de 30 mL, con agitación y bajo atmósfera de argón, 293 mg de **5** (1,2 mmoles), 441 mg de **11**(1,8 mmoles) y 399 mg de 2-etilhexanoato de sodio (2,4 mmoles) en 10 mL de THF. Se mantiene la agitación a TA durante 94 h. Se añaden 20 mL de CH₂Cl₂ al medio de reacción. Se lava con 15 mL de una disolución de HCl (0,5 N), y con 10 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (25 g, eluyente CH₂Cl₂/isopropanol: 95/5). Se recogen 345
- 35 mg del producto esperado **Ej4**.

ES: $m/z = 451$ (M-H)⁻.

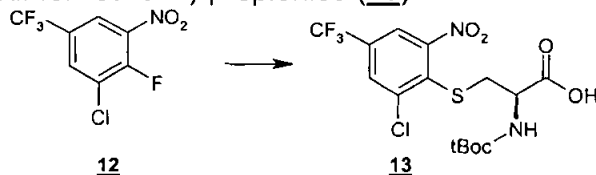
IR (KBr): 3.396; 2.958; 1.659; 1.585; 1.517; 1.475; 1.394; 1.110; 975 y 766 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,07 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,29 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,43 (dd, $J = 6,5$ y 11,5 Hz, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,52 (d ancho, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,28 (dd, $J = 7,0$ y 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d ancho, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,56 (m, 2H); 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

- 10 **Ej5** N-((3R)-9-cloro-4-oxo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida

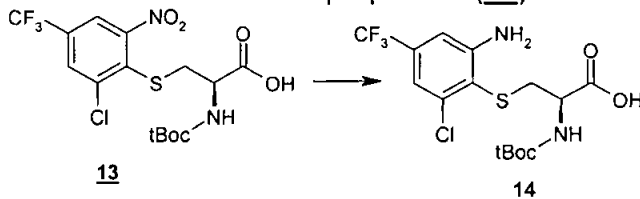


Etapa 1: Preparación del ácido (2R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2-cloro-6-nitro-4-trifluorometil-fenilsulfanil)-propiónico (**13**)



- 15 En un matraz de tres bocas que contiene 0,91 g de L-Boc-Cys-OH (4,1 mmoles), 7,2 mL de agua y 1,0 g de NaHCO_3 (2,89 mmoles), se introduce gota a gota una disolución de **12** (1,0g, 4,1 mmoles) en 8,6 mL de etanol. El medio se lleva a reflujo durante 2 h, y se concentra el etanol. Se lava la fase acuosa con 25 mL de éter, una vez la fase etérea decantada, se añaden 25 mL de AcOEt, y la fase acuosa se lleva a pH2-3 con HCl (1N). Después de agitar y decantar la fase acuosa se extrae de nuevo con 25 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan a sequedad. Se obtienen 2,0 g del producto esperado **13** (aceite amarillo) que se
- 20
- 25 utiliza directamente para el estadio siguiente.

Etapa 2: Preparación del ácido (2R)-(2-amino-6-cloro-4-trifluorometil-fenilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (**14**)

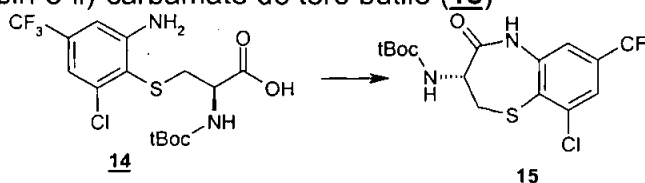


- 30 En un autoclave que contiene 1,85g de **13** (4,2 mmoles), 186 mg de Pd/C (10%) y 45 mL de MeOH, se hidrogena bajo 5 bares durante 5,5 h a 20°C.

Después de filtrar el catalizador sobre celite, y de evaporar el disolvente se obtienen 1,45 g del producto **14** esperado que se utiliza directamente para el estadio siguiente.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,36 (s ancho, 9H); 3,01 (m, 1H); 3,10 (dd, $J = 4,5$ y $13,5$ Hz, 1H); 3,98 (m, 1H); 6,25 (s ancho, 2H); 6,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,14 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 12,8 (m muy extendido, 1H).

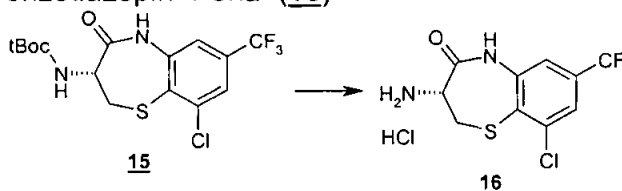
Etapa 3: Preparación de ((3R)-9-cloro-4-oxo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**15**)



En un matraz de tres bocas de 500 mL que contiene 1,35 g de **14** (3,3 mmoles), 50 mL de CH_2Cl_2 y 0,325 g de TEA (3,3 mmoles), se introduce a 0°C , una disolución de EDCI (0,624, 3,3 mmoles, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) y 1-hidroxibenzotriazol (0,44g, 3,3 mmoles) en 200 mL de CH_2Cl_2 . Se deja que el medio de reacción vuelva a TA y se agita durante 24 h. Se lava el medio 2 veces con 200 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (70g), con el eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente: MeOH 0 a 5%). Se obtienen 0,44 g del producto esperado **15** (merengue beige).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,34 (s, 9H); 3,24 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,58 (dd, $J = 7,0$ y $11,5$ Hz, 1H); 4,12 (m, 1H); 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,43 (s ancho, 1H); 7,84 (s ancho, 1H); 10,3 (s, 1H).

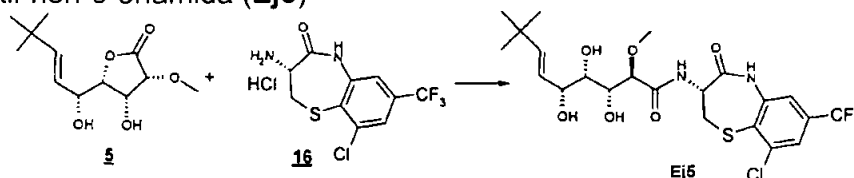
Etapa 4: Preparación de clorhidrato de (3R)-3-amino-9-cloro-7-trifluorometil-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**16**)



En un matraz de 25 mL que contiene 582 mg de **15** (1,47 mmoles), se añaden 11 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita durante 4h a TA bajo argón. Se forma un precipitado blanco que se filtra con succión, se lava con 3 mL de dioxano y con 5 mL de éter isopropílico. Se obtienen así 450 mg de amina **16** en forma de clorhidrato.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,39 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,79 (dd, $J = 7,0$ y $11,5$ Hz, 1H); 4,18 (dd, $J = 7,0$ y $11,5$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,57 (s ancho, 3H); 10,9 (s, 1H).

- 5 Etapa 5: Preparación de N-((3R)-9-cloro-4-oxo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej5**)

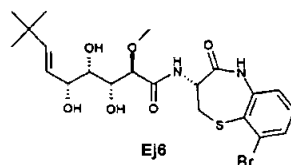


- Se introducen sucesivamente en un matraz de 25 mL, con agitación y bajo atmósfera de argón, 210 mg de **5** (0,43 mmoles), 287 mg de **16** (0,86 mmoles) y 179 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,1 mmoles) en 2,5 mL de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden 10 mL de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente 2 veces con 10 mL de una disolución de HCl (1N). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (20 g, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:en gradiente MeOH 0 a 10%). Se recogen 176 mg del producto esperado **Ej5**.

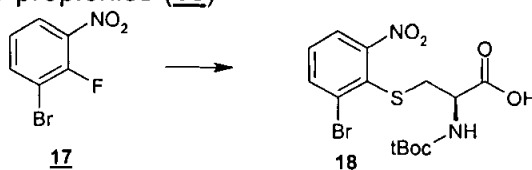
ES: $m/z = 539$ (M-H) $^+$.

- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,19 (s, 3H); de 3,27 a 3,38 (m enmascarado, 2H); 3,49 (m, 1H); 3,58 (dd, $J = 7,0$ y $11,5$ Hz, 1H); 3,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,55 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,28 (dd, $J = 7,0$ y $16,0$ Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 10,45 (s, 1H).

- Ej6:** N-((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



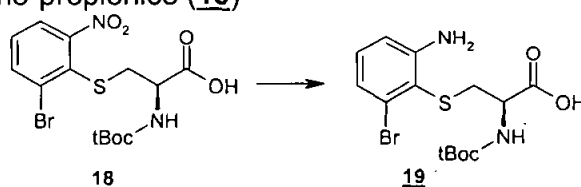
- Etapa 1: Preparación del ácido (3R)-(2-bromo-6-nitro-fenilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (**18**)



En un matraz de tres bocas que contiene 3,02 g de L-Boc-Cys-OH (13,6 mmoles), 24 mL de agua y 3,31 g de NaHCO₃ (39,4 mmoles), se introduce gota a gota una disolución de **17** (3,0g, 13,6 mmoles) en 28,5 mL de etanol. El medio se lleva a reflujo durante 2 h, y se evapora el etanol. A continuación, se lava la fase acuosa con 50 mL de éter, una vez la fase etérea decantada, se añaden 25 mL de AcOEt, y la fase acuosa se lleva a pH2-3 con HCl (1N). Después de agitar y decantar la fase acuosa se extrae de nuevo con 50 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y finalmente se evaporan a sequedad. Se obtienen 5,92 g del producto esperado **18** que se utiliza directamente para el estadio siguiente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,36 (s, 9H); 3,12 (dd, J = 9,5 y 13,0 Hz, 1H); 3,32 (dd, J = 4,5 y 13,0 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,90 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,05 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 12,7 (m extendido, 1H).

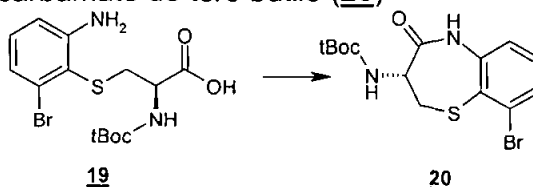
Etapa 2: Preparación del ácido (3R)-3-(2-amino-6-bromo-fenilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (**19**)



En un autoclave que contiene 5,92 g de **18** (14,1 mmoles), 882 mg de Pd/C (10%) y 100 mL de MeOH se hidrogena bajo 5 bares durante 5 h a 20°C. Después, el catalizador se filtra sobre celite. Se evapora el disolvente y se obtienen 5,1 g del producto esperado **19** que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,37 (s, 9H); 2,92 (dd, J = 9,5 y 13,0 Hz, 1H); 3,02 (dd, J = 4,5 y 13,0 Hz, 1H); 3,95 (m, 1H); 6,72 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 6,83 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 6,96 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,22 (m enmascarado, 1H); 12,75 (m extendido, 1H).

Etapa 3: Preparación de ((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**20**)

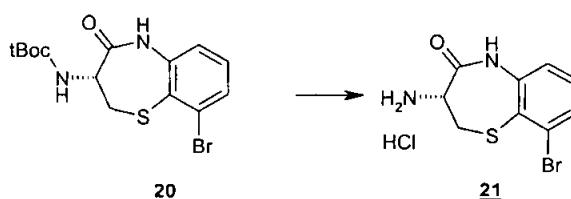


En un matraz de tres bocas de 500 mL que contiene 5,02 g de **19** (12,8 mmoles), 150 mL de CH₂Cl₂ y 1,30 g de TEA (12,8 mmoles), se introduce a 0°C, una disolución de EDCI (2,46, 12,8 mmoles, clorhidrato de 1-(3-

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) y 1-hidroxibenzotriazol (1,73g, 12,8 mmoles) en 65 mL de CH_2Cl_2 . Se deja que el medio de reacción vuelva a TA y se mantiene la agitación durante 24 h. Se lava el medio 2 veces con 500 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (300 g), con el eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (en *gradiente*: *MeOH* 0 a 5%). Se obtienen 2,91 g del producto esperado **20** (merengue beige).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 1,33 (s, 9H); 3,13 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,52 (dd, $J = 7,0$ y $12,0$ Hz, 1H); 4,04 (m, 1H); 7,17 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,59 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 10,15 (s, 1H).

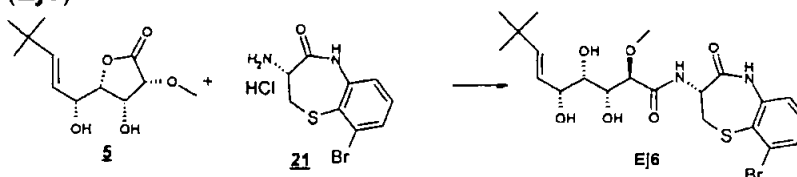
Etapla 4: Preparación de clorhidrato de (3R)-3-amino-9-bromo-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**21**)



En un matraz de 25 mL que contiene 500 mg de **20** (1,34 mmoles), se añaden 10 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita durante 4h a TA bajo argón. Se forma un precipitado blanco que se filtra con succión, se lava con 3 mL de dioxano y con 5 mL de éter isopropílico. Se obtienen así 386 mg de amina **21** (sólido beige) en forma de clorhidrato.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 3,29 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,78 (dd, $J = 7,0$ y $11,5$ Hz, 1H); 3,96 (m, 1H); 7,19 (dd, $J = 1,5$ y $8,0$ Hz, 1H); 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,64 (dd, $J = 1,5$ y $8,0$ Hz, 1H); 8,53 (s ancho, 3H); 10,75 (s, 1H).

Etapla 5: Preparación de N-((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej6**)



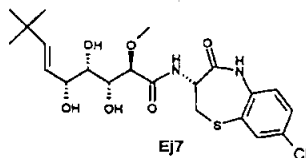
Se introducen sucesivamente en un matraz de 25 mL, con agitación y bajo atmósfera de argón, 80 mg de **5** (327 μmoles), 101 mg de **21** (327 μmoles) y 163 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,98 mmoles) en 2,0 mL de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden 5 mL de acetato de

etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 5 mL de una disolución de HCl (1N), y después con 5 mL de una disolución 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. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (5g, eluyente CH₂Cl₂/MeOH *en gradiente*: MeOH 1 a 10%). Se recogen 95 mg del producto esperado **Ej6**.

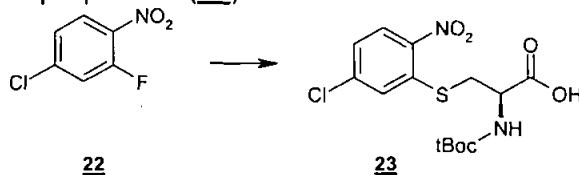
ES: m/z = 515 (M-H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); de 3,17 a 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,53 (dd parcialmente enmascarado, J = 7,0 y 11,5 Hz, 1H); 3,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,38 (m, 1H); 4,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,29 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,18 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,61 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 10,3 (s, 1H).

Ej7: N-((3R)-8-cloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



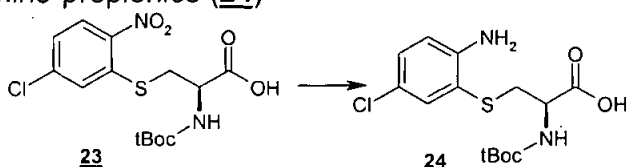
Etapas 1: Preparación del ácido (3R)-3-(3-cloro-6-nitro-fenilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (**23**)



En un matraz de tres bocas que contiene 1,26 g de L-Boc-Cys-OH (5,70 mmoles), 10 mL de agua y 1,38 g de NaHCO₃ (16,5 mmoles), se introduce gota a gota una disolución de **22** (1,0g, 5,7 mmoles) en 12 mL de etanol. El medio se lleva a reflujo durante 6 h. Se evapora el etanol. A continuación, se lava la fase acuosa con 30 mL de éter, una vez la fase etérea decantada, se acidifica la fase acuosa hasta pH2-3 con HCl (1N) y se extrae 2 veces con 30 mL de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a sequedad. Se obtienen 2,1 g del producto esperado **23** (merengue amarillo) que se utiliza para el estadio siguiente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,35 (s, 9H); 3,24 (dd, J = 10,0 y 13,5 Hz, 1H); 3,59 (dd, J = 4,0 y 13,5 Hz, 1H); 4,13 (m, 1H); 7,29 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H); 7,48 (dd, J = 2,0 y 9,0 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 13,0 (m extendido, 1H).

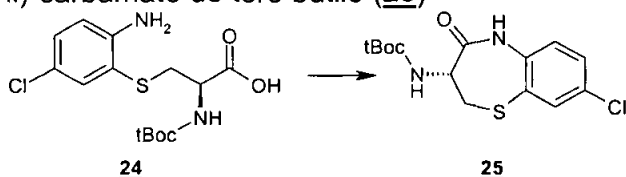
Etapa 2: Preparación del ácido (3R)-3-(2-amino-4-cloro-fenilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (**24**)



En un matraz de tres bocas que contiene 2,1 g de **23** (5,55 mmoles), 0,59 g de cloruro de amonio y 70 mL de MeOH, se añaden 7,3 g de Cinc (0,11 moles). Se agita el medio de reacción a TA durante 2 h y después se calienta a 75°C durante 2h. Se filtra sobre celite, y se lava con 20 mL de MeOH hirviendo. Se evapora a sequedad, el resto bruto se recoge en 50 mL de agua y se extrae 2 veces con 50 mL de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a sequedad para proporcionar 1,62 g del producto esperado **24** (merengue crema) que se utiliza para el estadio siguiente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,36 (s, 9H); 2,93 (dd, J = 8,5 y 13,0 Hz, 1H); 3,12 (dd, J = 4,0 y 13,0 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 5,49 (s ancho, 2H); 6,59 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,04 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

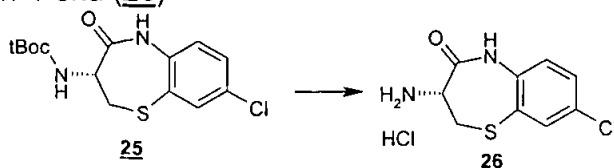
Etapa 3: Preparación de (3R)-8-cloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**25**)



En un matraz de 100 mL que contiene 1,62 g de **24** (4,67 mmoles) y 30 mL de DMF, se añaden 2,07 g de hexafluoruro de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (4,67 mmoles) y 1,96 g de NaHCO₃. El medio de reacción se agita durante 24 h a TA. Se añaden 70 mL de AcOEt, se lava con 50 mL de HCl (1N), 50 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y 50 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (40g) con el eluyente Heptano/AcOEt (*en gradiente AcOEt: 12 a 50%*). Se obtienen 1,14 g del producto esperado **25** (merengue amarillo claro).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,33 (s, 9H); 3,10 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,54 (dd, J = 7,0 y 11,5 Hz, 1H); 4,08 (m, 1H); 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,51 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,1 (s, 1H).

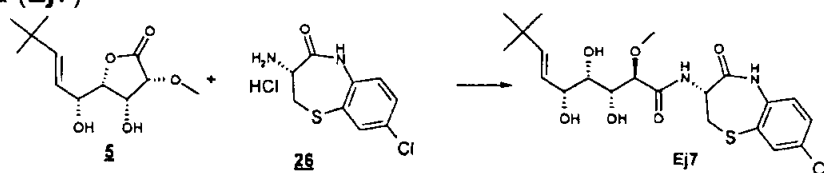
Etapa 4: Preparación del clorhidrato de (3R)-3-amino-8-cloro-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**26**)



En un matraz de 25 mL que contiene 500 mg de **25** (1,52 mmoles), se añaden
 5 10 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita durante
 4h a TA bajo argón. Se forma un precipitado blanco que se filtra con succión,
 se lava con 5 mL de dioxano y con 5 mL de éter isopropílico y se obtienen
 después de secar en vacío 510 mg de amina **26** (en forma de clorhidrato).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 3,26 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,81 (dd, J =
 7,0 y 11,5 Hz, 1H); 3,97 (dd, J = 7,0 y 11,5 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H);
 10 7,55 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,55 (s ancho, 3H);
 10,65 (s, 1H).

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

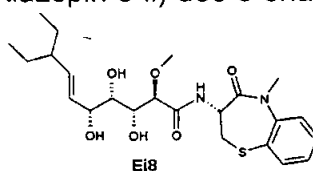


Se introducen sucesivamente en un matraz de 25 mL, con agitación y bajo
 atmósfera de argón, 87 mg de **5** (352 μmoles), 187 mg de **26** (704 μmoles) y
 20 146 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,88 mmoles) en 2,0 mL de THF. La
 agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden 5 mL de acetato de
 etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 5 mL de una disolución
 de HCl (1N), 5 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y 5 mL de
 agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y
 25 después se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un
 cartucho de sílice (25 g, eluyente CH₂Cl₂/MeOH: *en gradiente MeOH: 1 a 10%*).
 Se recogen 70 mg del producto esperado **Ej7**.

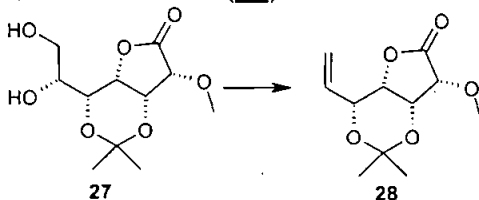
ES: m/z = 495 MNa⁺; m/z = 473 M H⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,18 (t parcialmente
 30 enmascarado, J = 11,5 Hz, 1H); 3,21 (s, 3H); de 3,25 a 3,34 (m enmascarado,
 1H); 3,49 (m, 1H); 3,56 (dd, J = 7,0 y 11,5 Hz, 1H); 3,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H);
 3,91 (m, 1H); 4,29 (m ancho, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,53 (m ancho, 1H); 5,28 (dd, J
 = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,52
 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,24 (d ancho, J = 8,0 Hz,
 35 1H); 10,2 (s, 1H).

Ej8: (6E)-(2R,3R,4S,5R)-8-etil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-((3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-dec-6-enamida



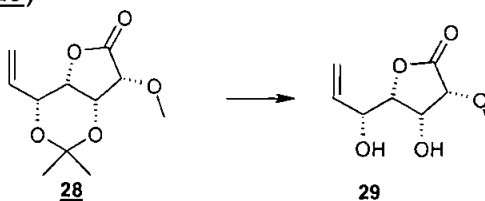
Etapa 1: Preparación de (4R,4aS,7R,7aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-4-viniltetrahidro-furo[3,2-d]-1,3-dioxin-6-ona (**28**)



En un matraz de 4.000 ml, equipado de agitación mecánica, se cargan bajo nitrógeno 178,2 g de PPh_3 (0,679 moles), 84,1 g de imidazol (1,235 moles), y 2.430 ml de THF anhidro. Se adicionan con precaución 156,8 g de yodo bisublimado (0,618 moles) manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 30°C. Se lleva este medio a reflujo (66°C) durante 1 h, a continuación se añaden progresivamente 81 g de **27** (0,309 moles) (que puede prepararse según los modos de operación descritos en Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865) a 66°C $\pm$ 2°C. El medio homogéneo así obtenido se calienta a reflujo durante 3 h. Se deja que vuelva a 20°C $\pm$ 5°C y a continuación se vierten 1.000 mL de una disolución de NaHCO_3 al 10% (efervescente, atérmico) (pH 8,0-8,5). A continuación se añaden 185,5 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ hasta la decoloración casi total (aparición de un precipitado mineral). Después de agitación a 20°C $\pm$ 5°C durante 30 minutos, el sólido se filtra y se lava con THF. El filtrado THF/ H_2O se concentra parcialmente en evaporador giratorio a una temperatura inferior a 35°C. El concentrado acuoso se satura con NaCl y se extrae con 1.500 ml de CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a sequedad. El resto se recoge en 2.000 ml de una mezcla H_2O /Acetona (75/25), se filtran los insolubles y se lavan con la mezcla H_2O /Acetona (75/25). Los filtrados se concentran en evaporador giratorio a 50°C y 20 mbares, y se filtran de nuevo sobre un vidrio fritado (porosidad N°4). La fase acuosa se satura con NaCl y se extrae 3 veces con CH_2Cl_2 (1.000 mL, 500 mL, y 250 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan a sequedad para proporcionar 60 g de producto bruto, que se disuelve en 250 mL de CH_2Cl_2 . Se añaden a continuación a la disolución 30 g de sílice. Después de agitar durante 15 min, se filtra la sílice y se lava 2 veces con CH_2Cl_2 (250 mL y 100 mL). El filtrado se concentra a sequedad y se seca bajo 1 mbar a 20°C para proporcionar 54,8 g del producto esperado **28** (sólido blanco)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 5,85 (m, 1H); 5,35 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,40 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,30 (s, 3H).

- 5 Etapa 2: Preparación de (3R,4R,5S)-4-hidroxi-5-((1R)-hidroxi-alil)-3-metoxi-dihidro-furan-2-ona (**29**)



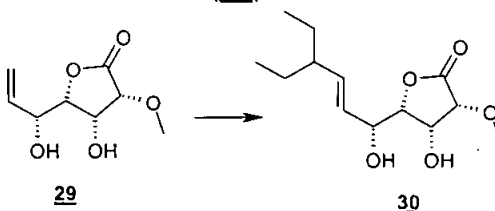
En un matraz de 100 mL que contiene 1,0 g de **28** (4,38 mmoles), 10 mL de agua y 14 mL de THF, se añaden a 0°C gota a gota 10 mL de TFA. Se deja que el medio vuelva a TA y se agita durante 1 noche. Se concentra a continuación el medio a presión reducida a TA y se añaden 50 mL de agua, se congela y se liofiliza. El liofilizado se hace una pasta en heptano en presencia de un mínimo de metanol y después de la evaporación de los disolventes, se obtienen 778 mg de **29** esperado (sólido blanco).

15 MS: $m/z = 211$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,42 (s, 3H); 3,98 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); de 4,25 a 4,34 (m, 3H); 5,22 (dm, $J = 10,5$ Hz, 1H); 5,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 5,44 (d parcialmente enmascarado, $J = 16,5$ Hz, 1H); 5,46 (m, 1H); 5,97 (m, 1H).

20

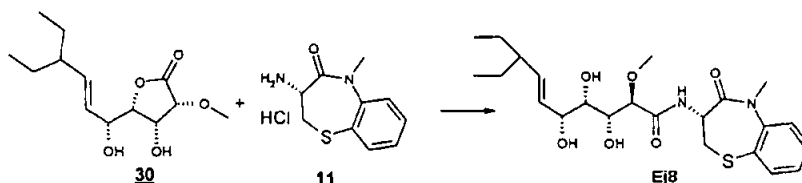
Etapa 3: Preparación de ((3R,4R,5S)-5-((2E)-(1R)-4-etil-1-hidroxi-hex-2-enil)-4-hidroxi-3-metoxi-dihidro-furan-2-ona (**30**)



En un vial de 5 mL, se añaden 100 mg de **29** (0,53 mmoles), 0,52 g de 3-etil-1-penteno (5,3 mmoles), 4 mL de CH_2Cl_2 y 90 mg de catalizador de Grubbs 2ª generación ($\text{C}_4\text{H}_6\text{SiCl}_2\text{N}_2\text{PRu}$, PM 848,98, 0,11 mmoles). La disolución rojo ladrillo capsulada se calienta durante 10 minutos a 60 °C con microondas (Smithsynthesizer, 300 Vatios). Se evapora el disolvente y el producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (25 g) eluyendo con una mezcla Heptano/AcOEt (55/45). Se obtienen 54 mg del producto esperado **30** (sólido marrón).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H); 1,23 (m, 4H); de 1,32 a 1,49 (m, 2H); 1,78 (m, 1H); 3,42 (s, 3H); 3,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,20 a 4,31 (m, 3H); 5,11 a 5,75 (m, 4 H).

- 5 Etapa 4: Preparación de (6E)-(2R,3R,4S,5R)-8-etil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-((3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-dec-6-enamida (Ej8)



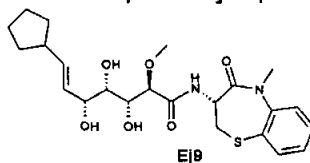
- Se introducen sucesivamente en un matraz de 30 mL, con agitación y bajo atmósfera de argón, 50 mg de **30** (0,19 mmoles), 71 mg de **11** (0,29 mmoles) y 64 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,39 mmoles) en 2,0 mL de THF. Se mantiene la agitación a TA durante 96 h. Se añaden 4 mL de CH_2Cl_2 al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 3 mL de una disolución de HCl (0,5 N), y con 3 mL de agua. La fase acuosa se reextrae dos veces con 4 mL de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evaporan a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (12 g, eluyente CH_2Cl_2 /isopropanol: 95/5). Se recogen 63 mg del producto esperado **Ej8**.

ES: $m/z = 465$ (M-H) $^-$.

- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,75 a 0,82 (m, 6H); 1,10 a 1,37 (m, 4H); 1,70 (m, 1H); 3,06 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,25 a 3,3 (m, 4H); 3,44 (dd, $J = 7,0$ y 11, 5 Hz, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,51 (m, 1H); 5,26 a 5,37 (m, 2H); 7,32 (m, 1H); 7,57 (m, 1H); 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

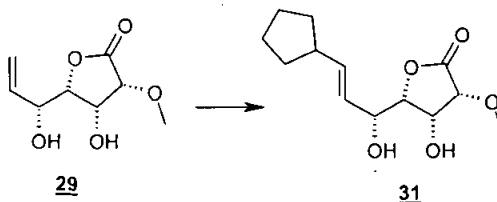
25

Ej9: (2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida



- 30 Etapa 1: Preparación de (3R,4R,5S)-5-[(1R,2E)-3-ciclopentil-1-hidroxiprop-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-metoxidihidrofuran-2(3H)-ona (**31**)

31

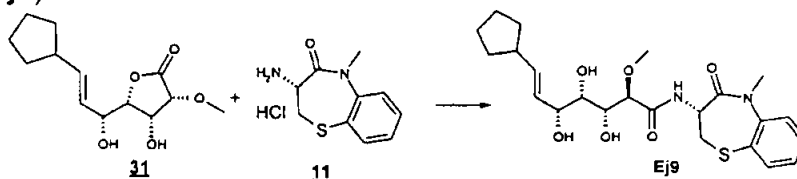


En un vial de 5 mL, introducir 100 mg (0,53 mmoles) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 726 μ L (5,3 mmoles) de vinilciclopentano y 90,2 mg (106 μ moles) de catalizador de Grubbs de segunda generación. Calentar la disolución 10 min a 60 °C con microondas. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 12-M (eluyente: Hept/AcOEt 40/60). El producto **31** (76,3 mg, R_f = 0,35 en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido marrón.

MS: m/z = 279 [M+Na]⁺, 257 [M+H]⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 5,82 (dd, 1H, J=8 Hz y 16 Hz), 5,50 (dd, 1H, J=6 Hz y 16 Hz), 5,39 (d, 1H, J=4,5 Hz), 5,15 (d, 1H, J=6 Hz), 4,27 (m, 3H), 3,95 (dd, 1H, J=3 Hz y 8 Hz), 3,41 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,26 (m, 2H).

Etap 2: Preparación de (2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej9**)



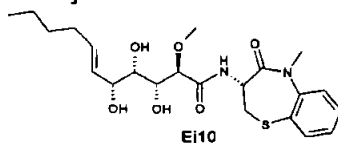
En un matraz de una boca de 30 mL, introducir 60 mg (234 μ moles) de **31**, 68,7 mg (281 μ moles) de **11** y 58,3 mg (351 μ moles) de 2-etilhexanoato de sodio en 2,5 mL de THF. La disolución se deja con agitación a temperatura ambiente durante 1 semana. La disolución se recoge con 5 mL de CH₂Cl₂ y se lava con 4 mL de HCl 0,5 N y con 4 mL de agua. La fase acuosa se extrae con 2*5 mL de CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 12-M (eluyente: CH₂Cl₂/Isopropanol 97/3). El producto **Ej9** (91,7 mg, R_f = 0,25 en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido blanco.

MS: m/z = 929 [2M+H]⁺, 465 [M+H]⁺, 447 [(M-H₂O)+H]⁺, 429 [(M-2H₂O)+H]⁺

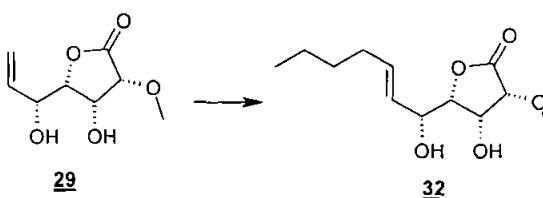
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8,24 (d, 1H, J=8 Hz), 7,67 (d, 1H, J=8Hz), 7,57 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 5,57 (dd, 1H, J=6,5 Hz y 15 Hz), 5,34 (dd, 1H, J=6,5 Hz y 15 Hz), 4,53 (d, 1H, J=4,5 Hz), 4,41 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, J=4,5 Hz), 4,30 (d, 1H, J=5 Hz), 3,91 (m, 1H), 3,66 (d, 1H, J=8 Hz), 3,47 (m, 1H), 3,41

(m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (t, 1H, J=12 Hz), 2,38 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,22 (m, 2H).

Ej10: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]undec-6-enamida



Etapa 1: Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-[(1*R*,2*E*)-1-hidroxihept-2-en-1-il]-3-metoxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**32**)

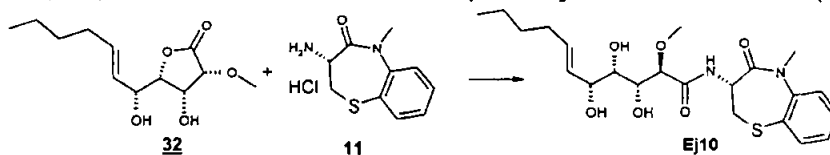


10

En un vial de 5 mL, introducir 100 mg (0,53 mmoles) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 665 μL (5,3 mmoles) de hexeno-1 y 90,2 mg (106 μmoles) de catalizador de Grubbs de segunda generación. Calentar la disolución 10 min a 60 °C con microondas. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 12-S (eluyente: Hept/AcOEt 40/60). El producto **32** (57,3 mg, R_f = 0,29 en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido beige.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 5,81 (m, 1H), 5,51 (dd, 1H, J=5 Hz y 15,5 Hz), 5,38 (d, 1H, J=4,2 Hz), 5,14 (d, 1H, J=4,9 Hz), 4,26 (m, 3H), 3,96 (dd, 1H, J=2,2 Hz y 8,8 Hz), 3,41 (s, 3H), 2,03 (q, 2H, J=6 Hz), 1,32 (m, 4H), 0,87 (t, 3H, J=8 Hz)

Etapa 2: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]undec-6-enamida (**Ej10**)



25

En un matraz de una boca de 20 mL, introducir 60 mg (246 μmoles) de **32**, 72,1 mg (294 μmoles) de **11** y 61,2 mg (368 μmoles) de 2-etilhexanoato de sodio en 2,5 mL de THF. La disolución se deja con agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. La disolución se recoge con 5 mL de CH₂Cl₂ y se lava con 4 mL de HCl 0,5 N y con 3 mL de agua. La fase acuosa se extrae con 2*5 mL de CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se

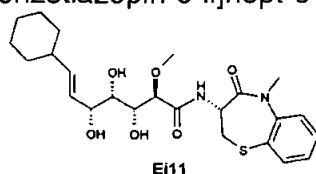
30

purifica en columna de sílice Biotage 12-M (eluyente: CH₂Cl₂/Isopropanol 98/2). El producto **Ej10** (30,2 mg, R_f = 0,19 en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido blanco.

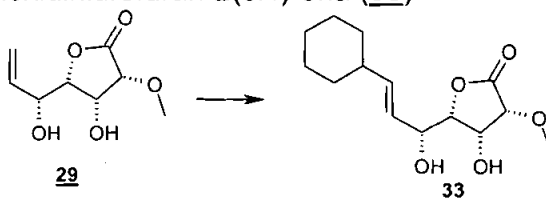
MS: m/z (ES⁺) = 926 [2M+Na]⁺, 474 [M+Na]⁺, 453 [M+H]⁺, 435 [(M-H₂O)+H]⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8,24 (d, 1H, J=8 Hz), 7,66 (d, 1H, J=8Hz), 7,56 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,36 (dd, 1H, J=7,5 Hz y 16 Hz), 4,52 (d, 1H, J=4 Hz), 4,40 (m, 1H), 4,31 (d, 1H, J=4,5 Hz), 4,28 (d, 1H, J=5 Hz), 3,91 (m, 1H), 3,65 (d, 1H, J=8 Hz), 3,48 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,06 (t, 1H, J=12 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,26 (m, 10 4H), 0,86 (t, 3H, J=7,5 Hz)

Ej11: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclohexil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida



15 Etapa 1: Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-ciclohexil-1-hidroxi-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-metoxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**33**)



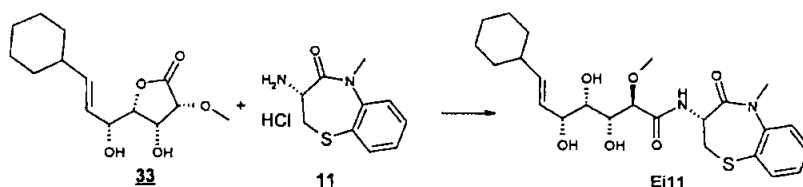
En un vial de 5 mL, introducir 100 mg (0,53 mmoles) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 728 μL (5,3 mmoles) de vinilciclohexano y 90,2 mg (106 μmoles) de catalizador de Grubbs de segunda generación. Calentar la disolución 10 min a 60 °C con microondas. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 25-M (eluyente: Hept/AcOEt 45/55). El producto **33** (130,4 mg, R_f = 0,33 en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido beige.

25 MS: m/z (ES⁺) = 293 [M+Na]⁺

(ES⁻) = 315 [(M+HCOOH)-H]⁻, 269 [M-H]⁻

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 5,8 (dd, 1H, J=6 Hz y 16 Hz), 5,48 (dd, 1H, J=4,5 Hz y 16 Hz), 5,16 (br s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,25 (d, 1H, J=4,5 Hz), 3,95 (dd, 1H, J=3 Hz y 9 Hz), 3,42 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,66 (m, 4H), 1,15 (m, 6H) 30

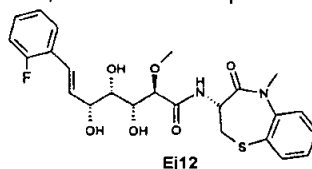
Etapa 2: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclohexil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej11**)



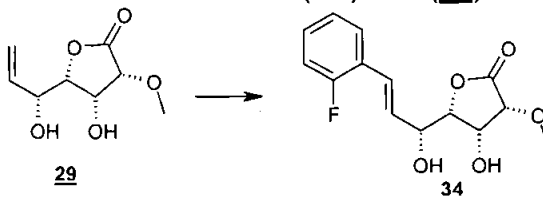
En un matraz de una boca de 20 mL, introducir 120 mg (444 μ moles) de **33**, 130,4 mg (533 μ moles) de **11** y 177 mg (1,065 mmoles) de 2-etilhexanoato de sodio en 6 mL de THF. La disolución se deja con agitación a temperatura ambiente durante 1 semana. La disolución se recoge con 6 mL de CH_2Cl_2 , se lava con 2*5 mL de HCl 0,5 N y con 5 mL de agua. La fase acuosa se extrae con 2*5 mL de CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 12-S (eluyente: Hept/AcOEt 15/85). El producto **Ej11** (91,1 mg, Rf = 0,24 en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido blanco.

MS: m/z (ES^+) = 979 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 501 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 461 $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$
 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 8,28 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,60 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 5,57 (dd, 1H, $J=6,5$ Hz y 15 Hz), 5,35 (dd, 1H, $J=6,5$ Hz y 15 Hz), 4,58 (br s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,93 (t, 1H, $J=6,5$ Hz), 3,69 (d, 1H, $J=8$ Hz), 3,50 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,10 (t, 1H, $J=12$ Hz), 1,92 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,15 (m, 6H)

Ej12: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-fluorofenil)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida



Etapla 1: Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-(2-fluorofenil)-1-hidroxiprop-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-metoxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**34**)



En un vial de 5 mL, introducir 100 mg (0,53 mmoles) de **29**, 4 mL de CH_2Cl_2 , 633 μL (5,3 mmoles) de 2-fluoroestireno y 90,2 mg (106 μ moles) de catalizador de Grubbs de segunda generación. Calentar la disolución 10 min a 60 $^\circ\text{C}$ con microondas. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 25-M (eluyente: Hept/AcOEt

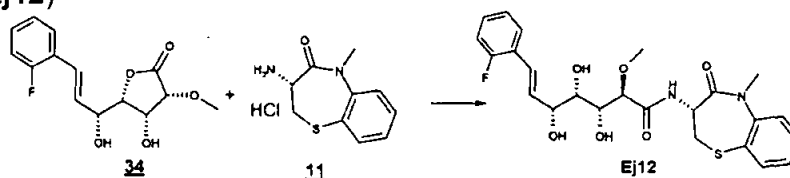
40/60). El producto **34** (64,4 mg, Rf = 0,24 en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido blanco.

MS: m/z (ES⁺) = 265 [(M-H₂O)+H]⁺

(ES⁻) = 327 [(M+HCOOH)-H]⁻, 281 [M-H]⁻

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,61 (t, 1H, J=9 Hz), 7,31 (m, 1H), 7,19 (t, 2H, J=9 Hz), 6,89 (d, 1H, J=16,1 Hz), 6,50 (dd, 1H, J=4,9 Hz y 16,1 Hz), 5,55 (d, 2H, J=5,5 Hz), 4,49 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, J=4,3 Hz), 4,09 (dd, 1H, J=2,8 Hz y 8,3 Hz), 3,43 (s, 3H)

- 10 Etapa 2: Preparación de (2R,3R,4S,5R,6E)-7-(2-fluorofenil)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej12**)



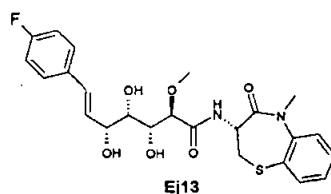
- 15 En un matraz de una boca de 30 mL, introducir 60 mg (212 μmoles) de **34**, 62,4 mg (255 μmoles) de **11** y 53 mg (319 μmoles) de 2-etilhexanoato de sodio en 2,5 mL de THF. La disolución se deja con agitación a temperatura ambiente durante 6 días. La disolución se recoge con 5 mL de CH₂Cl₂ y se lava con 4 mL de HCl 0,5 N y con 4 mL de agua. La fase acuosa se extrae con 2*5 mL de CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 12-M (eluyente: CH₂Cl₂/Isopropanol 98/2). El producto **Ej12** (45,7 mg, Rf = 0,37 en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido blanco.

MS: m/z (ES⁺) = 491 [M+H]⁺, 473 [(M-H₂O)+H]⁺

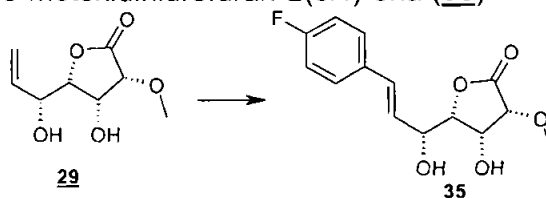
- 25 (ES⁻) = 535 [(M+HCOOH)-H]⁻, 489 [M-H]⁻

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8,27 (d, 1H, J=8 Hz), 7,65 (d, 1H, J=8Hz), 7,54 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, J=16 H), 6,38 (dd, 1H, J=6 Hz y 16 Hz), 4,95 (d, 1H, J=4 Hz), 4,55 (d, 1H, J=6 Hz), 4,47 (d, 1H, J=6,5 Hz), 4,41 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, J=8 Hz), 3,53 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (t, 1H, J=12 Hz)

Ej13: (2R,3R,4S,5R,6E)-7-(4-fluorofenil)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida



Etapa 1: Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-hidroxiprop-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-metoxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**35**)



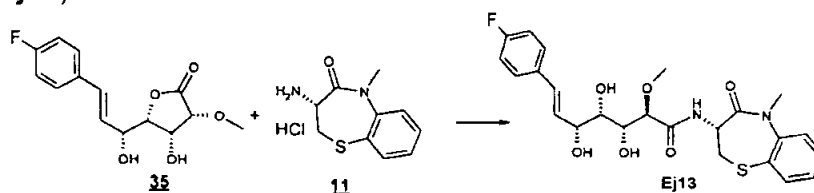
- 5 En un vial de 5 mL, introducir 100 mg (0,53 mmoles) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 636 μ L (5,3 mmoles) de 4-fluoroestireno y 90,2 mg (106 μ moles) de catalizador de Grubbs de segunda generación. Calentar la disolución 10 min a 60 °C con microondas. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 25-M (eluyente: CH₂Cl₂/
- 10 Isopropanol 9/1). El producto **35** (99,2 mg, R_f = 0,15 en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido blanco.

MS: m/z (%) = 282 [MH⁺], 152 (100)

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 7,5 (dd, 2H, J=6 Hz y 9 Hz), 7,17 (t, 2H, J=9 Hz), 6,76 (d, 1H, J=16 Hz), 6,33 (dd, 1H, J=6 Hz y 15 Hz), 5,52 (br s, 1H), 5,46 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,46 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, J=4,5 Hz), 4,08 (dd, 1H, J=3 Hz y 9 Hz), 3,42 (s, 3H)
- 15

Etapa 2: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(4-fluorofenil)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej13**)

20



- En un matraz de una boca de 30 mL, introducir 90 mg (319 μ moles) de **35**, 93,6 mg (383 μ moles) de **11** y 127,2 mg (765 μ moles) de 2-etilhexanoato de sodio en 4 mL de THF. La disolución se deja con agitación a temperatura ambiente durante 28 horas. La disolución se recoge con 6 mL de CH₂Cl₂ y se lava con 5 mL de HCl 0,5 N y con 5 mL de agua. La fase acuosa se extrae con 2*5 mL de CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 12-M (eluyente: Hept/AcOEt 15/85). El
- 25

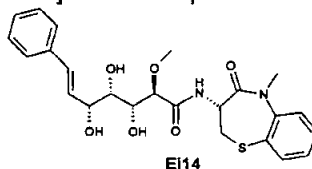
producto **Ej13** (55,5 mg, $R_f = 0,17$ en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido blanco.

MS: m/z (ES^+) = 513 $[M+Na]^+$, 491 $[M+H]^+$

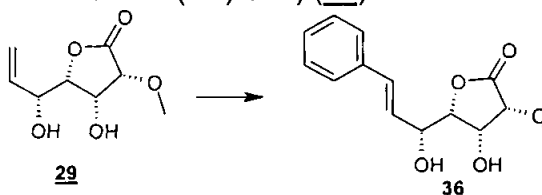
(ES^-) = 535 $[(M+HCOOH)-H]^-$, 489 $[M-H]^-$

- 5 RMN ^1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 8,26 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,56 (m, 2H), 7,43 (dd, 2H, $J=6$ Hz y 9 Hz), 7,32 (m, 1H), 7,13 (t, 2H, $J=9$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J=16$ Hz), 6,20 (dd, 1H, $J=6$ Hz y 16 Hz), 4,86 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4,49 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,44 (d, 1H, $J=6,5$ Hz), 4,40 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, $J=8$ Hz), 3,53 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,28 (s, 3H),
10 3,19 (s, 3H), 3,07 (t, 1H, $J=12$ Hz)

Ej14: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-7-fenilhept-6-enamida



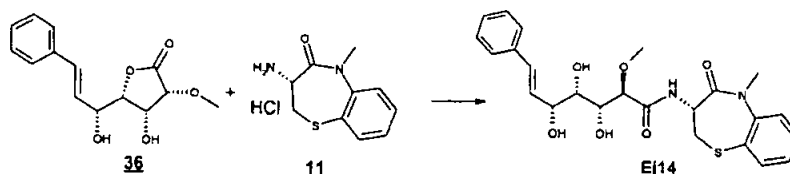
- 15 Etapa 1: Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-[(1*R*,2*E*)-1-hidroxi-3-fenilprop-2-en-1-il]-3-metoxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**36**)



En un vial de 5 mL, introducir 100 mg (0,53 mmoles) de **29**, 4 mL de CH_2Cl_2 , 615 μL (5,3 mmoles) de estireno y 90,2 mg (106 μ moles) de catalizador de Grubbs de segunda generación. Calentar la disolución 10 min a 60 $^{\circ}C$ con microondas. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 25-M (eluyente: CH_2Cl_2 /Isopropanol 98/2). El producto **36** (79,6 mg, $R_f = 0,24$ en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido marrón.

- 25 MS: m/z (ES^+) = 527 $[2M-H]^+$, 309 $[(M+HCOOH)-H]^+$, 263 $[M-H]^+$
RMN ^1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 7,45 (d, 2H, $J=7,5$ Hz), 7,35 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 7,25 (t, 1H, $J=7,5$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J=16$ Hz), 5,88 (dd, 1H, $J=5,5$ Hz y 16 Hz), 5,54 (d, 1H, $J=3$ Hz), 5,46 (d, 1H, $J=5$ Hz), 4,48 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4,09 (dd, 1H, $J=3$ Hz y 9 Hz), 3,41 (s, 3H)

- 30 Etapa 2: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-7-fenilhept-6-enamida (**Ej14**)



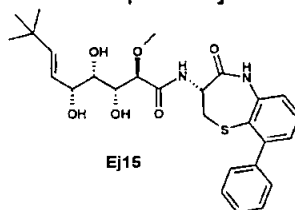
En un matraz de una boca de 20 mL, introducir 70 mg (265 μ moles) de **36**, 77,8 mg (318 μ moles) de **11** y 106 mg (636 μ moles) de 2-etilhexanoato de sodio en 4 mL de THF. La disolución se deja con agitación a temperatura ambiente durante 43 horas. La disolución se recoge con 6 mL de CH_2Cl_2 , se lava con 2*5 mL de HCl 0,5 N y con 5 mL de agua. La fase acuosa se extrae con 2*5 mL de CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. El disolvente se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica en columna de sílice Biotage 12-S (eluyente: Hept/AcOEt 15/85). El producto **Ej14** (62,4 mg, $R_f = 0,3$ en las condiciones de elución utilizadas) se obtiene en forma de un sólido blanco.

MS: m/z (ES^+) = 495 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 473 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

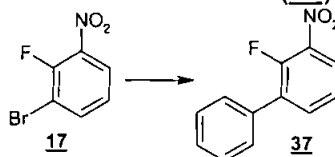
(ES^+) = 517 [($\text{M}+\text{HCOOH}$)- H] $^+$, 471 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 8,26 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,55 (m, 2H), 7,39 (d, 2H, $J=6,5$ Hz), 7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,53 (d, 1H, $J=16$ Hz), 6,25 (dd, 1H, $J=6$ Hz y 16 Hz), 5,34 (d, 1H, $J=4,5$ Hz), 4,48 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,44 (d, 1H, $J=6,5$ Hz), 4,38 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 3,53 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,06 (t, 1H, $J=12$ Hz)

Ej15: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*R*)-4-oxo-9-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida



Etapas 1: Preparación de 2-fluoro-3-nitrobifenilo (**37**)

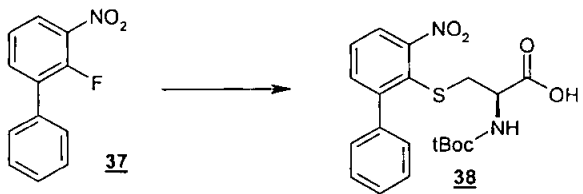


En un matraz de 50 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 10 mL de agua, 3 mL de dioxano y 500 mg de **17** (2,273 mmoles), se introducen 277 mg de ácido fenilborónico (2,273 mmoles), 46,41 mg de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio ($\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{Cl}_4\text{FeP}_2\text{Pd}$, PM 816,65, 0,057 mmoles) y 2,96 g de carbonato de Cesio (9,09 mmoles). Se calienta a 100°C el

medio con agitación durante 3 h. Se añaden a continuación 20 mL de AcOEt y se lava 2 veces con 20 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (30g) eluyendo con Heptano/AcOEt (*en gradiente* AcOEt: 10 a 50%). Se recogen 360 mg del producto esperado **37** (Aceite Amarillo).

El: 217⁺.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): De 7,45 a 7,63 (m, 6H); 7,91 (dt, J = 2,0 y 9,0 Hz, 1H); 8,14 (dt, J = 2,0 y 9,0 Hz, 1H).

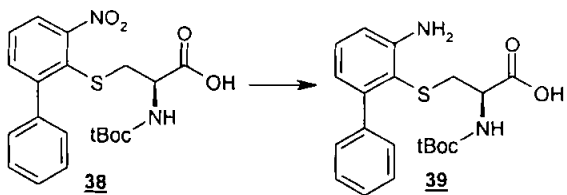
10 Etapa 2: Preparación de N-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-S-(3-nitrobifenil-2-il)-L-cisteína (**38**)



En un matraz de tres bocas de 25 mL que contiene 367 mg de L-Boc-Cys-OH (1,657 mmoles), 2,5 mL de agua y 402 mg de NaHCO₃ (4,789 mmoles), se introduce gota a gota una disolución de **37** (360mg, 1,657 mmoles) en 2,8 mL de etanol. Se lleva el medio a reflujo durante 6 h, se evapora el etanol y se añaden 5 mL de agua destilada. A continuación, se lava la fase acuosa 2 veces con 5 mL de éter, una vez la fase etérea decantada, se lleva la fase acuosa hasta pH2-3 con HCl (1N) y se extrae 2 veces con 5 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y finalmente se evaporan a sequedad. Se obtienen 0,81 g del producto bruto **38** que se utiliza directamente para el estadio siguiente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,32 (s, 9H); de 2,39 a 2,57 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,57 (m, 1H); 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,40 a 7,55 (m, 5H); 7,59 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,86 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

Etapa 3: Preparación de S-(3-aminobifenil-2-il)-N-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-L-cisteína (**39**)

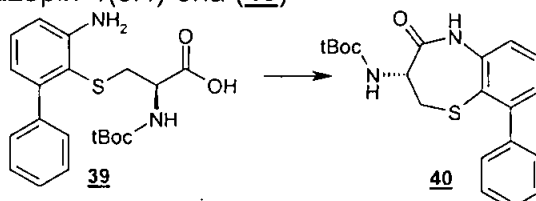


En un autoclave que contiene 810 mg de **38** (1,936 mmoles), 69,84 mg de Pd/C (10%) y 20 mL de MeOH, se hidrogena bajo 5 bares durante 10 h a 20°C. Después de filtrar el catalizador sobre celite, se evapora el disolvente y se

obtienen 580 mg del producto esperado **39** que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,33 (s, 9H); de 2,60 a 2,75 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 5,60 (m muy extendido, 2H); 6,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,24 a 7,41 (m, 5H); 12,2 (m muy extendido, 1H).

Etapa 4: Preparación de (3*R*)-3-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]amino-9-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona (**40**)



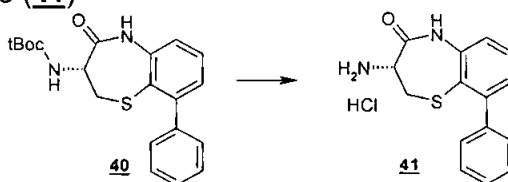
10

En un matraz de tres bocas de 25 mL que contiene 580 mg de **39** (1,493 mmoles), 7 mL de DMF, se introducen, a 0°C, 0,269 mL de Cianofosfonato de dietilo (289,4 mg, 1,774 mmoles), y 10 minutos después, 0,201 mL de TEA (1,43 mmoles). Se agita el medio de reacción a 0°C durante 2 h. Se añaden 20 mL de AcOEt y se lava 2 veces con 20 mL de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto (600 mg de aceite amarillo) se cromatografía en un cartucho de sílice (30 g) con un eluyente Heptano/AcOEt (*en gradiente AcOEt: 10 a 50%*). Se obtienen 410 mg del producto esperado **40** (sólido blanco).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,35 (s, 9H); 3,02 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,45 (dd, $J = 7,5$ y 12,0 Hz, 1H); 4,20 (m, 1H); de 7,12 a 7,25 (m, 3H); de 7,33 a 7,51 (m, 6H); 10,05 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación de (3*R*)-3-amino-9-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona clorhidrato (**41**)

25



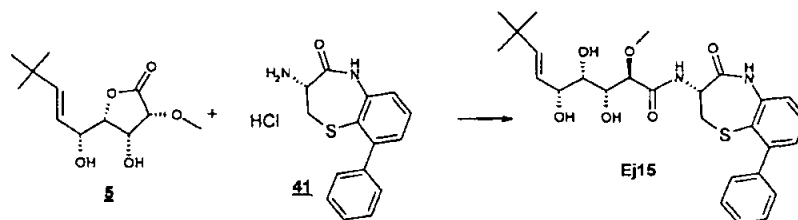
En un matraz de 50 mL que contiene 410 mg de **40** (1,107 mmoles), se añaden 8 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita durante 4h a TA bajo argón. Se forma un precipitado blanco que se filtra con succión, se lava con 3 mL de dioxano y con 5 mL de éter isopropílico. Se obtienen así 260 mg de amina **41** (sólido blanco) en forma de clorhidrato.

30

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,17 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,65 (dd, $J = 8,0$ y 12,0 Hz, 1H); 4,08 (dd, $J = 8,0$ y 12,0 Hz, 1H); 7,21 (dd, $J = 1,5$ y 8,0 Hz,

1H); 7,28 (dd, $J = 1,5$ y $8,0$ Hz, 1H); de 7,35 a 7,49 (m, 5H); 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,39 (s ancho, 3H); 10,65 (s, 1H).

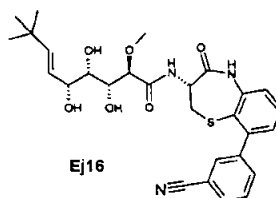
- 5 Etapa 5: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*R*)-4-oxo-9-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida (**Ej15**)



- 10 Se introducen sucesivamente en un matraz de 25 mL, con agitación y bajo atmósfera de argón, 100 mg de **5** (409 μ moles), 151 mg de **41** (491 μ moles) y 102 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,61 mmoles) en 2,3 mL de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. El medio de reacción se concentra a sequedad. Los restos se cromatografían en un cartucho de sílice (15g, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en *gradiente*: *MeOH* 1 a 10%). Se recogen 145 mg del producto esperado **Ej15**.

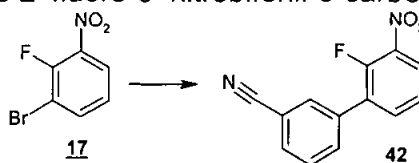
- 15 ES: $m/z = 513$ ($\text{M}-\text{H}^+$)
 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,10 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); de 3,40 a 3,55 (m, 2H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 4,54 (m, 2H); 5,30 (dd, $J = 7,0$ y $16,0$ Hz, 1H); 5,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,19 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,23 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,35 a 7,46 (m, 5H); 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 10,2 (s, 1H).

Ej16: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-9-(3-cianofenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida



25

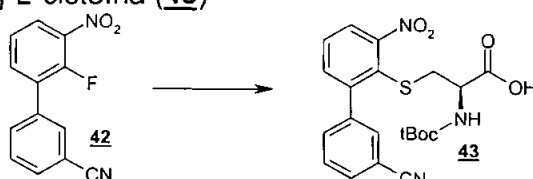
Etapa 1: Preparación de 2'-fluoro-3'-nitrobifenil-3-carbonitrilo (**42**)



En un matraz de 50 mL, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 10 mL de agua, 3 mL de dioxano y 500 mg de **17** (2,273 mmoles), se introducen

334 mg de ácido 3-ciano-fenilborónico (2,273 mmoles), 46,41 mg de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (C₃₅H₃₀Cl₄FeP₂Pd, PM 816,65, 0,057 mmoles) y 2,96 g de carbonato de Cesio (9,09 mmoles). Se calienta a 100°C el medio con agitación durante 3 h. Se añaden a continuación 20 mL de AcOEt y se lava 2 veces con 20 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (30g) eluyendo con Heptano/AcOEt (*en gradiente AcOEt: 10 a 50%*). Se recogen 230 mg del producto esperado **42** (sólido blanco).
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,93 a 8,04 (m, 3H); 8,12 (s ancho, 1H); 8,22 (dt, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H).

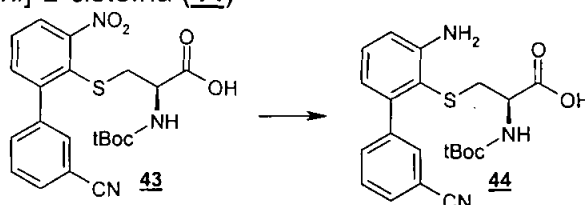
Etapa 2: Preparación de S-(3'-ciano-3-nitrobifenil-2-il)-N-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-L-cisteína (**43**)



En un matraz de tres bocas de 25 mL que contiene 210 mg de L-Boc-Cys-OH (0,950 mmoles), 2,5 mL de agua y 231 mg de NaHCO₃ (2,746 mmoles), se introduce gota a gota una disolución de **42** (360mg, 1,657 mmoles) en 3,0 mL de etanol. Se lleva el medio a reflujo durante 2 h, se evapora el etanol y se añaden 5 mL de agua destilada. A continuación, se lava la fase acuosa 2 veces con 10 mL de éter, una vez la fase etérea decantada, se lleva la fase acuosa hasta pH2-3 con HCl (1N) y se extrae 2 veces con 10 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y finalmente se evaporan a sequedad. Se obtienen 0,41 g del producto bruto **43** que se utiliza directamente para el estadio siguiente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,33 (s, 9H); de 2,47 a 2,60 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,54 (m, 1H); 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,63 a 7,73 (m, 3H); de 7,84 a 7,95 (m, 3H); 7,98 (s ancho, 1H); 12,55 (m extendido, 1H).

Etapa 3: Preparación de S-(3-amino-3'-cianobifenil-2-il)-N-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-L-cisteína (**44**)



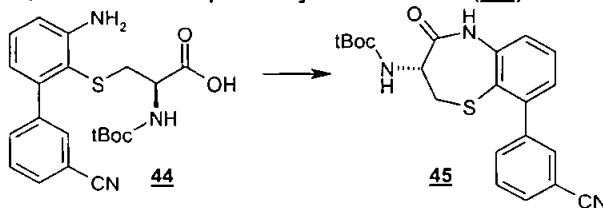
En un autoclave que contiene 410 mg de **43** (0,925 mmoles), 41 mg de Pd/C (10%) y 20 mL de MeOH, se hidrogena bajo 7 bares durante 10 h a 20°C. Después, el catalizador se filtra sobre celite. Se evapora el disolvente y se obtienen 350 mg del producto esperado **44** que se utiliza directamente para la

5 etapa siguiente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,32 (s, 9H); de 2,60 a 2,79 (m, 2H); 3,72 (m, 1H); 5,70 (m muy extendido, 2H); 6,48 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 6,70 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 6,80 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,52 a 7,83 (m, 4H); 12,5 (m muy extendido, 1H).

10

Etapa 4: Preparación de 3-[(3R)-3-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-9-il]benzonitrilo (**45**)



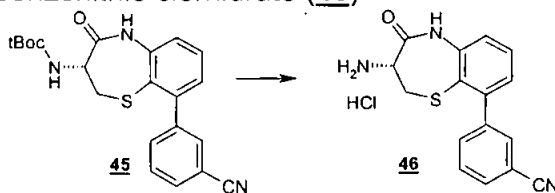
En un matraz de tres bocas de 25 mL que contiene 350 mg de **41** (0,846 mmoles), 4,1 mL de DMF, se introducen , a 0°C, 0,153 mL de Cianofosfonato de dietilo (0,164 mg, 1,01 mmoles), y 10 minutos después, 0,114 mL de TEA (0,811 mmoles). Se agita el medio de reacción a 0°C durante 2 h. Se añaden 20 mL de AcOEt y se lava 2 veces con 20 mL de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto

20

bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (15 g), con un eluyente CH₂Cl₂/MeOH (en gradiente MeOH :0 a 3%). Se obtienen 139 mg del producto esperado **45** (sólido amarillo anaranjado).

25

Etapa 4: Preparación de 3-[(3R)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-9-il]benzonitrilo clorhidrato (**46**)



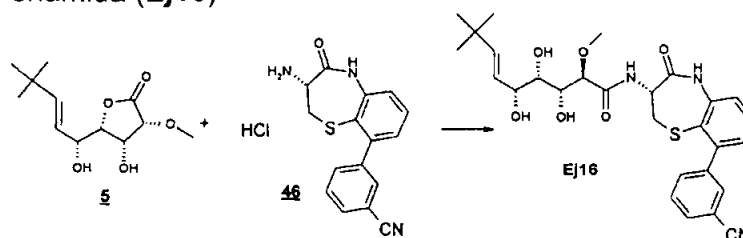
30

En un matraz de 25 mL que contiene 139 mg de **45** (0,352 mmoles), se añaden 2,6 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita durante 4h a TA bajo argón. Se forma un precipitado blanco que se filtra con

succión, se lava con 3 mL de dioxano y con 5 mL de éter isopropílico. Se obtienen así 72 mg de amina **46** (sólido blanco) en forma de clorhidrato.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,19 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,68 (dd, $J = 7,5$ y $12,0$ Hz, 1H); 4,15 (dd, $J = 7,5$ y $12,0$ Hz, 1H); 7,25 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,32 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,77 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,89 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,92 (s ancho, 1H); 8,31 (s ancho, 3H); 10,7 (s, 1H).

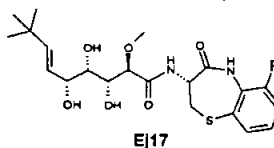
Etapa 5: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-9-(3-cianofenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida (**Ej16**)



Se introducen sucesivamente en un tubo Wheatton, con agitación y bajo atmósfera de argón, 55 mg de **5** (225 μmoles), 74,7 mg de **46** (225 μmoles) y 74 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,44 mmoles) en 1,3 mL de THF. La agitación se mantiene durante 48 horas a TA. El medio de reacción se concentra a sequedad. Los restos se cromatografían en un cartucho de sílice (5g, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en *gradiente*: *MeOH* 1 a 10%). Se recogen 100 mg del producto esperado **Ej16** (sólido blanco).

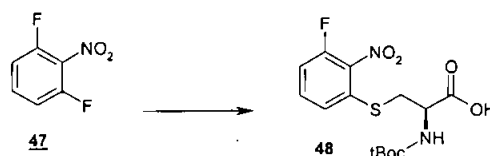
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,12 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); de 3,53 a 3,57 (m, 2H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,29 (d ancho, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,53 (m, 2H); 5,30 (dd, $J = 7,0$ y $16,0$ Hz, 1H); 5,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,23 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,30 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,75 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,85 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,91 (s ancho, 1H); 8,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 10,2 (s, 1H).

Ej17: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida



30

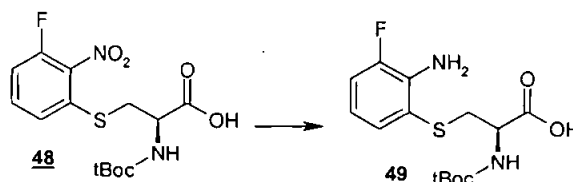
Etapa 1: Preparación de *N*-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-*S*-(3-fluoro-2-nitrofenil)-*L*-cisteína (**48**)



En un matraz de tres bocas de 50 mL que contiene 2,78 g de L-Boc-Cys-OH (12,57 mmoles), 22 mL de agua y 3,05 g de NaHCO₃ (36,33 mmoles), se introduce una disolución de 2,6-difluoro-nitrobenceno **47** (2,0 g, 12,57 mmoles) en 26 mL de etanol. Se deja el medio de reacción a TA durante 1 noche y se lleva el medio a 75°C durante 1h. Se evapora el etanol, se lava la fase acuosa con 20 mL de éter, una vez la fase etérea decantada, se lleva la fase acuosa hasta pH2-3 con HCl (1N), y se extrae 2 veces con 25 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y finalmente se evaporan a sequedad. Se obtienen 1,29 g del producto bruto **48** (aceite amarillo) que se utiliza directamente para el estadio siguiente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,36 (s, 9H); 3,24 (dd, J = 10,0 y 13,5 Hz, 1H); 3,53 (dd, J = 5,0 y 13,5 Hz, 1H); 4,08 (m, 1H); 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,69 (dt, J = 6,0 y 8,0 Hz, 1H); 12,8 (m extendido, 1H).

Etap 2: Preparación de S-(2-amino-3-fluorofenil)-N-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-L-cisteína (**49**)

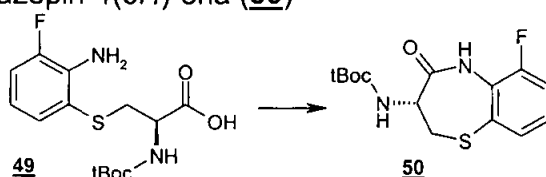


En un autoclave que contiene 790 mg de **48** (2,192 mmoles), 79 mg de Pd/C (10%) y 20 mL de etanol, se hidrogena bajo 7 bares durante 10 h a 20°C. Después de filtrar el catalizador sobre celite, se evapora el disolvente y se obtienen 670 mg del producto esperado **49** (aceite amarillo) que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

ES: m/z = 329 (M-H⁺)

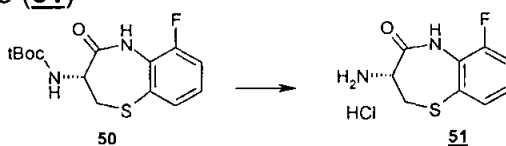
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,38 (s, 9H); 2,94 (dd, J = 10,0 y 13,5 Hz, 1H); 3,09 (dd, J = 5,0 y 13,5 Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 5,30 (s ancho, 2H); 6,52 (dt, J = 6,0 y 8,0 Hz, 1H); de 6,99 a 7,15 (m, 4H).

Etap 3 Preparación de (3R)-3-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]amino}-6-fluoro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (**50**)



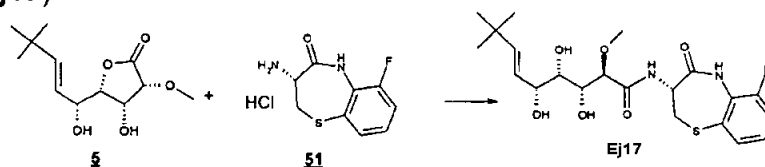
- En un matraz de tres bocas de 25 mL que contiene 670 mg de **49** (2,028 mmoles), 10 mL de DMF, se introducen , a 0°C, 0,366 mL de Cianofosfonato de dietilo (0,393 mg, 2,41 mmoles), y 10 minutos después, 0,273 mL de TEA (1,943 mmoles). Se agita el medio de reacción a 0°C durante 2 h. Se añaden
- 5 30 mL de AcOEt y se lava 2 veces con 30 mL de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (70 g) con un eluyente Heptano/AcOEt (*en gradiente AcOEt: 8 a 50%*). Se obtienen 68,4 mg del producto esperado **50** (sólido blanco).
- 10 ES: m/z = 311 (M-H⁺)
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,33 (s, 9H); 3,09 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,52 (dd, J = 8,0 y 12,0 Hz, 1H); 4,09 (m, 1H); 7,27 (m, 2H); 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 9,96 (s, 1H).

- 15 Etapa 4: Preparación de (3R)-3-amino-6-fluoro-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona clorhidrato (**51**)



- En un matraz de 25 mL que contiene 68,4 mg de **50** (0,219 mmoles), se añaden 1,6 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita
- 20 durante 4h a TA bajo argón. Después de haber concentrado el medio de reacción a sequedad, se obtienen 51 mg de amina **51** (sólido amarillo) en forma de clorhidrato.
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 3,23 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,75 (dd, J = 7,5 y 12,0 Hz, 1H); 4,03 (dd, J = 7,5 y 12,0 Hz, 1H); 7,32 (dt, J = 6,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,42 (s ancho, 3H); 10,55 (s, 1H).
- 25

- Etapa 5: Preparación de (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3R)-6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida (**Ej17**)
- 30



- Se introducen sucesivamente en un tubo Wheatton, con agitación y bajo atmósfera de argón, 50 mg de **5** (204 μmoles), 51 mg de **51** (204 μmoles) y 69 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,42 mmoles) en 1,2 mL de THF. La agitación
- 35 se mantiene durante 48 horas a TA. El medio de reacción se concentra a sequedad. Los restos se cromatografían en un cartucho de sílice (5 g, eluyente

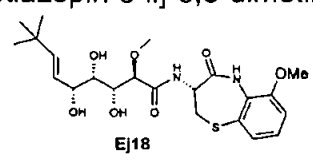
CH₂Cl₂/MeOH en gradiente: MeOH 1 a 10%). Se recogen 70 mg del producto esperado **Ej17** (sólido blanco).

ES: m/z = 457 (MH⁺)

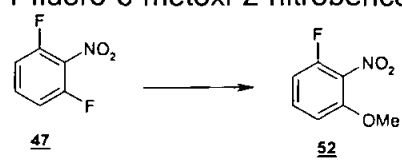
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,18 (t, J = 12,0 Hz, 1H);
 5 3,21 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); de 3,45 a 3,59 (m, 2H); 3,68 (d, J =
 8,0 Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,29 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 4,42 (m, 1H); 4,52 (d, J =
 5,0 Hz, 1H); 5,29 (dd, J = 7,5 y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,29 (m,
 1H); 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H);
 10,1 (s, 1H).

10

Ej18: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-6-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-8,8-dimetilnon-6-enamida



Etapla 1: Preparación de 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (**52**)

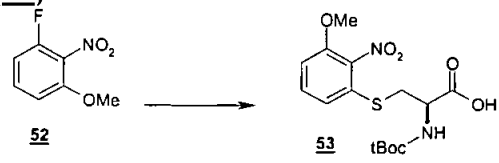


15

En un matraz de tres bocas de 100 mL que contiene 10mL de THF y 0,255 mL de MeOH, se añaden 252 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (6,29 mmoles). Se agita a TA durante 1h, y se introduce una disolución de 2,6-difluoro-nitrobenceno **47** (1,0 g, 6,29 mmoles) en 10 mL de THF. El
 20 medio de reacción se deja a TA durante 16h. Se añaden 10 mL de AcOEt, y se lava 2 veces con 20 mL de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y finalmente se evapora a sequedad. Se obtienen 0,93 g del producto **52** (sólido crema)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 3,95 (s, 3H); 7,15 (t ancho, J = 8,0 Hz,
 25 1H); 7,21 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,65 (dt, J = 6,0 y 8,0 Hz, 1H) .

Etapla 2: Preparación del ácido *N*-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-*S*-(3-metoxi-2-nitrofenil)-*L*-cisteína (**53**)

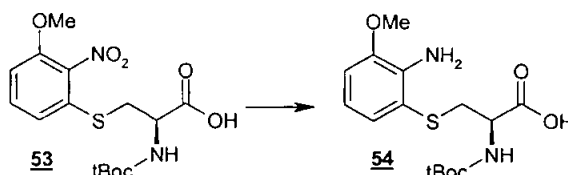


30 En un matraz de tres bocas de 100 mL que contiene 1,422 g de L-Boc-Cys-OH (6,428 mmoles), 13 mL de agua y 1,561 g de NaHCO₃ (18,58 mmoles), se introduce una disolución de **52** (1,1 g, 6,428 mmoles) en 17 mL de etanol. Se calienta el medio a 100°C durante 6h. Se evapora el etanol, se lava la fase

acuosa con 20 mL de éter, una vez la fase etérea decantada, se lleva la fase acuosa hasta pH 2-3 con HCl (1N), y se extrae 2 veces con 25 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y finalmente se evaporan a sequedad. Los restos se cromatografían en un cartucho de sílice (25 g, eluyente CH₂Cl₂/MeOH en gradiente: MeOH 1 a 10%), y se obtienen 2,43 g del producto **53** (sólido crema).

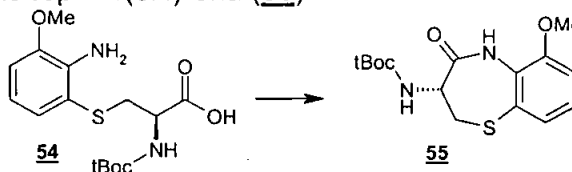
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,39 (s, 9H); 3,17 (dd, J = 10,0 y 14,0 Hz, 1H); 3,40 (dd, J = 4,0 y 14,0 Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 4,03 (m, 1H); 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 12,8 (m extendido, 1H).

Etapa 3: Preparación de S-(2-amino-3-metoxifenil)-N-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-L-cisteína (**54**)



En un autoclave que contiene 2,43 g de **53** (6,53 mmoles), 285 mg de Pd/C (10%) y 174 mL de metanol, se hidrogena bajo 5 bares durante 10 h a 20°C. Después de filtrar el catalizador sobre celite, se evapora el disolvente y se obtienen 1,8 g del producto esperado **54** (aceite marrón) que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

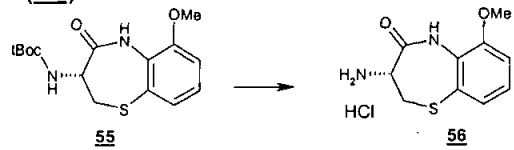
Etapa 4: Preparación de (3R)-3-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]amino}-6-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (**55**)



En un matraz de tres bocas de 100 mL que contiene 1,80 g de **54** (5,26 mmoles), 25 mL de DMF, se introducen, a 0°C, 0,948 mL de Cianofosfonato de dietilo (1,019 g, 6,245 mmoles), y 10 minutos después, 0,708 mL de TEA (5,04 mmoles). Se agita el medio de reacción a 0°C durante 2 h. Se añaden 50 mL de AcoEt y se lava 2 veces con 50 mL de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (150g) con un eluyente Heptano/AcOEt (en gradiente AcOEt: 10 a 50%). Se obtienen 450 mg del producto esperado **55** (sólido blanco).

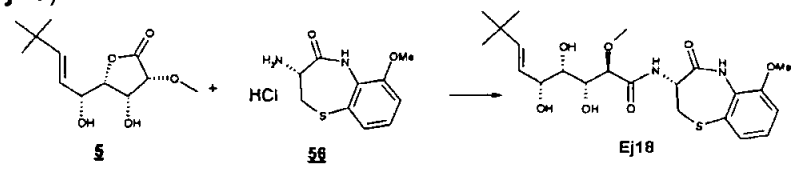
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,32 (s, 9H); 3,05 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,48 (dd, J = 7,0 y 12,0 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,04 (m, 1H); de 7,10 a 7,12 (m, 4H); 9,40 (s, 1H).

Etapa 5: Preparación de (3*R*)-3-amino-6-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona clorhidrato (**56**)



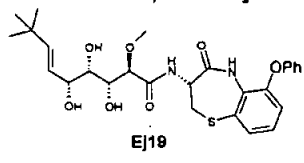
En un matraz de 100 mL que contiene 450 mg de **55** (1,387 mmoles), se añaden 10,4 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita durante 3h a TA bajo argón. Se forma un precipitado blanco que se filtra con succión, se lava con 3 mL de dioxano y con 5 mL de éter isopropílico. Se obtienen así 259 mg de amina **56** (sólido crema) en forma de clorhidrato.
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 3,19 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,83 (m, 1H); de 7,17 a 7,30 (m, 3H); 8,39 (s, 3H); 10,05 (s, 1H).

Etapa 6: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-6-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-8,8-dimetilnon-6-enamida (**Ej18**)



Se introducen sucesivamente en un tubo Wheatton, con agitación y bajo atmósfera de argón, 100 mg de **5** (409 μmoles), 107 mg de **56** (409 μmoles) y 170 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,02 mmoles) en 2 mL de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. El medio de reacción se concentra a sequedad. Los restos se cromatografían en un cartucho de sílice (12 g, eluyente AcOEt). Se recogen 175 mg del producto esperado **Ej18** (merengue blanco).
ES: m/z = 467 (M-H⁺)
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,09 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); de 3,45 a 3,55 (m, 2H); 3,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,92 (m, 1H); de 4,30 a 4,45 (m, 3H); 4,55 (s ancho, 1H); 5,29 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); de 7,12 a 7,26 (m, 3H); 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 9,58 (s, 1H).

Ej19: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*R*)-4-oxo-6-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida



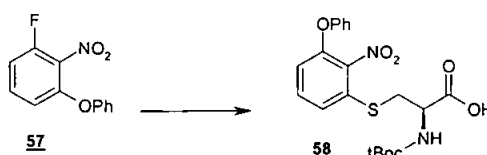
Etapa 1: Preparación de 1-fluoro-2-nitro-3-fenoxibenceno (**57**)



En un matraz de tres bocas de 50 mL que contiene 10 mL de DMF y 0,592 g de fenol, se añaden 252 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (6,29 mmoles). Se agita a TA durante 1h, y se introduce una disolución de 2,6-difluoro-nitrobenceno **47** (1,0 g, 6,29 mmoles) en 10 mL de DMF. El medio de reacción se deja a TA durante 24h. Se añaden 50 mL de AcOEt, y se lava 2 veces con 20 mL de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y finalmente se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (120 g) con un eluyente Heptano/AcOEt (*en gradiente* AcOEt: 0 a 50%). Se obtienen 1,07 g del producto esperado **57** (aceite amarillo).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 6,92 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,17 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,36 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,65 (dt, J = 6,0 y 8,0 Hz, 1H).

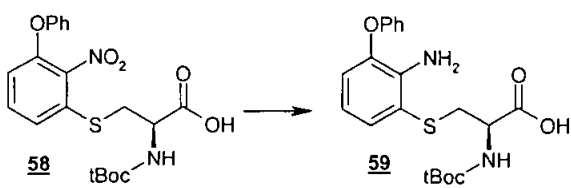
Etapa 2: Preparación de *N*-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-*S*-(2-nitro-3-fenoxifenil)-L-cisteína (**58**)



En un matraz de tres bocas de 25 mL que contiene 0,693 g de L-Boc-Cys-OH (3,13 mmoles), 6,3 mL de agua y 0,76 g de NaHCO₃ (9,05 mmoles), se introduce una disolución de **57** (0,73 g, 3,13 mmoles) en 8 mL de etanol. Se calienta el medio a 75°C durante 6h. Se evapora el etanol, se añaden 10 mL de agua destilada, se lava 2 veces la fase acuosa con 10 mL de éter, una vez la fase etérea decantada, se lleva la fase acuosa hasta pH2-3 con HCl (1N), y se extrae 2 veces con 10 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y finalmente se evaporan a sequedad. Los restos se cromatografían en un cartucho de sílice (50g, eluyente CH₂Cl₂/MeOH *en gradiente*: MeOH 1 a 10%), y se obtienen 760 mg del producto **58** (aceite amarillo).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,38 (s, 9H); 3,22 (dd, J = 9,0 y 14,0 Hz, 1H); 3,50 (dd, J = 5,0 y 14,0 Hz, 1H); 4,08 (m, 1H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H); de 7,18 a 7,28 (m, 2H); de 7,39 a 7,49 (m, 3H); 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 12,85 (m extendido, 1H).

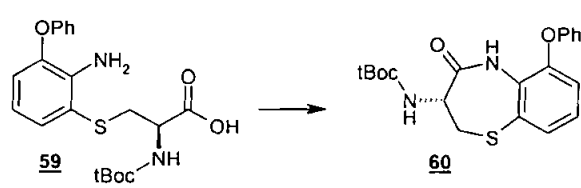
Etapa 3: Preparación de *S*-(2-amino-3-fenoxifenil)-*N*-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-L-cisteína (**59**)



En un autoclave que contiene 0,76 g de **58** (1,75 mmoles), 76 mg de Pd/C (10%) y 34,5 mL de metanol, se hidrogena bajo 5 bares durante 10 h a 20°C. Después de filtrar el catalizador sobre celite, se evapora el disolvente y se obtienen 0,63 g del producto esperado **59** (aceite marrón) que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,39 (s, 9H); 2,96 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 5,10 (m extendido, 2H); 6,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 2H); de 7,00 a 7,20 (m, 3H); 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 12,5 (m muy extendido, 1H).

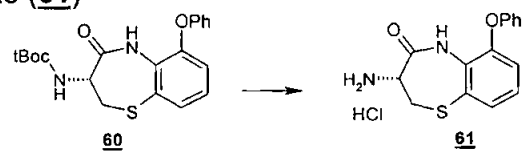
Etapa 4: Preparación de (3R)-3-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]amino-6-fenoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (**60**)



En un matraz de tres bocas de 25 mL que contiene 0,63g de **59** (1,56 mmoles), 7,5 mL de DMF, se introducen, a 0°C, 0,281 mL de Cianofosfonato de dietilo (0,302 g, 1,85 mmoles), y 10 minutos después, 0,21 mL de TEA (1,49 mmoles). Se agita el medio de reacción a 0°C durante 2 h. Se añaden 15 mL de AcOEt y se lava 2 veces con 15 mL de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (120 g) con un eluyente Heptano/AcOEt (*en gradiente* AcOEt: 0 a 30%). Se obtienen 188 mg del producto esperado **60** (sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,35 (s, 9H); 3,09 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,52 (dd, J = 7,0 y 12,0 Hz, 1H); 4,21 (m, 1H); de 6,97 a 7,05 (m, 3H); de 7,08 a 7,18 (m, 2H); 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 9,81 (s, 1H).

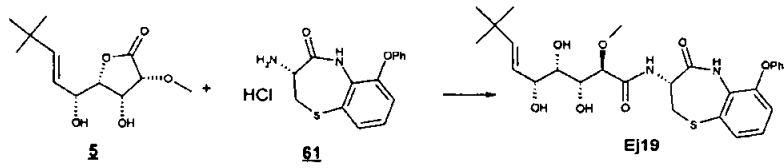
Etapa 5: Preparación de (3R)-3-amino-6-fenoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona clorhidrato (**61**)



En un matraz de 100 mL que contiene 188 mg de **60** (0,487 mmoles), se añaden 3,65 mL de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se concentra a sequedad el medio de reacción y se recoge con 10 mL de éter isopropílico. Se obtienen, después de filtrar, 100 mg de amina **61** (sólido blanco) en forma de clorhidrato.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 3,22 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,79 (dd, J = 7,0 y 12,0 Hz, 1H); 4,08 (dd, J = 6,0 y 12,0 Hz, 1H); 6,97 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,42 (m, 3H); 8,44 (s ancho, 3H); 10,45 (s, 1H).

Etapa 6: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*R*)-4-oxo-6-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida (**Ej19**)

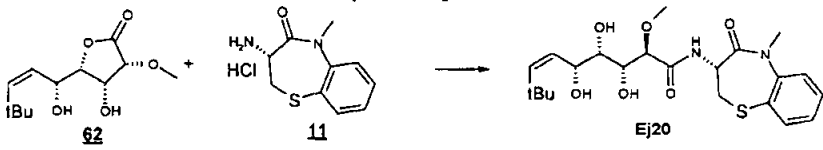


Se introducen sucesivamente en un tubo Wheatton, con agitación y bajo atmósfera de argón, 75 mg de **5** (307 μmoles), 99,1 mg de **61** (307 μmoles) y 127 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,77 mmoles) en 1,6 mL de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. El medio de reacción se concentra a sequedad. Los restos se cromatografían en un cartucho de sílice (5 g, eluyente AcOEt). Se recogen 56 mg del producto esperado **Ej19** (merengue blanco).

ES: m/z = 529 (M-H⁺)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,12 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,54 (dd, J = 6,5 y 12,0 Hz, 1H); 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 4,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,30 (dd, J = 6,5 y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,00 (m, 3H); 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,42 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 9,97 (s, 1H).

Ej20: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*Z*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida



Se introducen sucesivamente en un matraz de 5 mL, con agitación y bajo atmósfera de argón, 50 mg de **62** (205 μmoles) (preparado según el modo de operación descrito en la etapa 3 del **Ej1**, a partir de (4*S*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-4-((*Z*)-3,3-dimetil-but-1-enil)-7-metoxi-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,2-*d*]-1,3-dioxin-6-

- ona, obtenida minoritariamente durante la preparación de **4**, según los modos de operación descritos en Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865), 61 mg de **11** (246 μ moles) y 51 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,31 mmoles) en 1 mL de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden 10 mL de CH_2Cl_2 al medio de reacción. Se lava con 5 mL de una disolución de HCl (1N). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. El producto bruto (0,15 g) se cromatografía en un cartucho de sílice (5 g, eluyente Heptano/AcOEt: 10/90). Se recogen 68 mg del producto esperado **Ej20**.
- ES: $m/z = 451$ (M-H)⁻.
- RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,12 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,54 (dd, $J = 6,5$ y 12,0 Hz, 1H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 4,58 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,30 (dd, $J = 6,5$ y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,00 (m, 3H); 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,42 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 9,97 (s, 1H).

Actividad biológica de los productos preparados:

- En el momento del depósito de la solicitud, se ha medido que el Caco2-TC7 del producto del ejemplo 5 es un único punto $\text{Papp} = 23 \cdot 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$. Este compuesto presenta mejor estabilidad metabólica total (11% de metabolización en el ratón) que el producto del ejemplo 20 (99%) descrito en la solicitud de patente WO2006/056696.
- La actividad antiproliferativa de los productos de los ejemplos de la tabla 1 se determinó mediante la determinación de la inhibición de la proliferación celular de células HCT116. Las células se siembran en un medio de cultivo celular a una concentración de 10.000 células por pocillo, en 0,17 mL de medio, y se añaden 20 μL del producto a ensayar, a diferentes concentraciones, y 10 μL de Timidina [metil- ^{14}C] (100 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ – actividad específica 47,90 mCi/mmol; NEN Technologies referencia NEC568 lote 3550-001) y las células se incuban a 37°C y 5% de CO_2 .

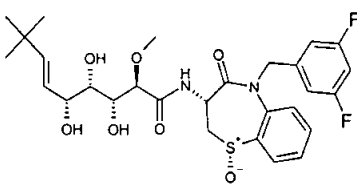
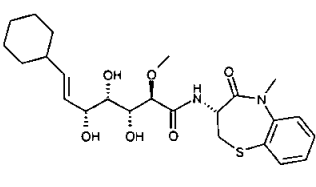
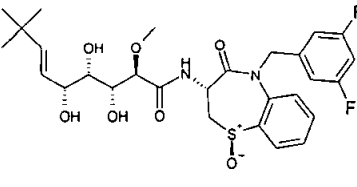
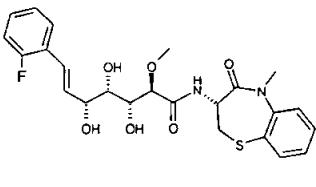
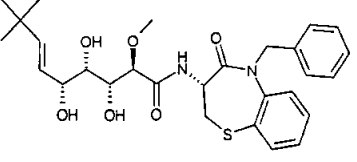
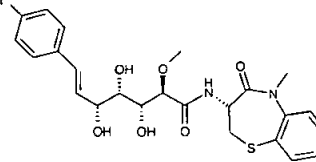
- Medio utilizado para el cultivo de células HCT116: medio DMEM 2 mM L-glutamina, 200 UI/mL penicilina, 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ estreptomicina y 10% (V/V) de suero fetal de ternera (Life Technologies).

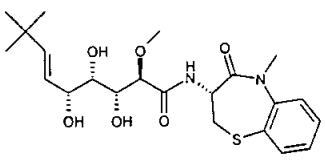
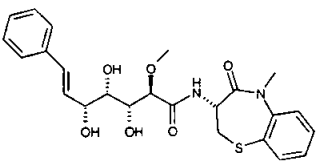
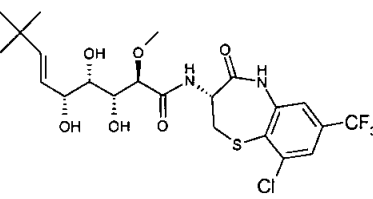
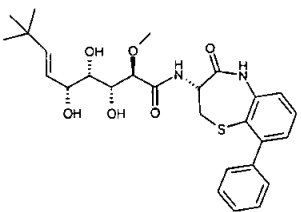
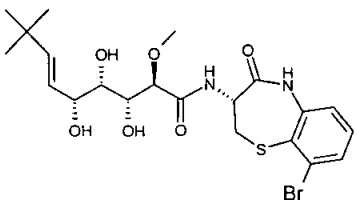
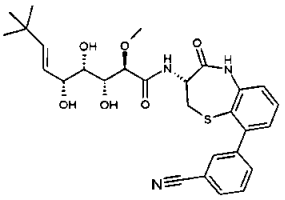
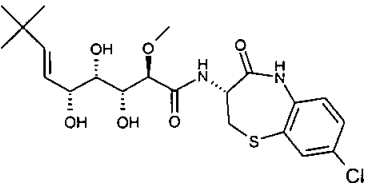
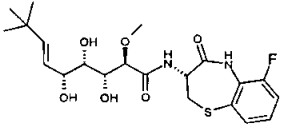
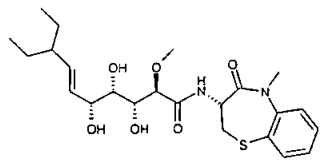
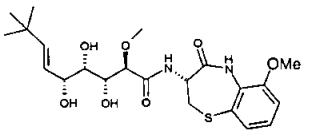
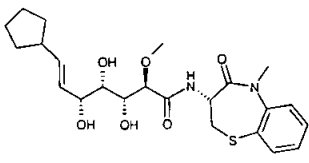
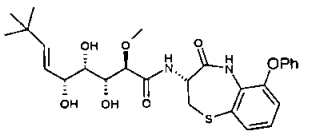
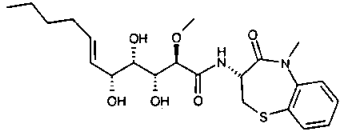
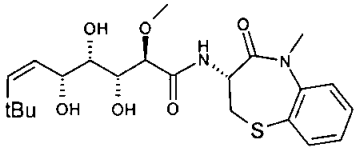
Después de 96 horas, la incorporación de ¹⁴C-timidina se cuenta en un contador de centelleo líquido 1450 Microbeta Wallac Trilux. Los resultados R se expresan en cpm (cuentas por minuto) y se convierten en porcentaje de inhibición de crecimiento GI% haciendo primeramente la sustracción de la media del 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, GB) 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 1 presentan una CI50 sobre las células HCT116 generalmente inferior a 30µM, y preferentemente inferior a 100nM. Por ejemplo, el producto del ejemplo 3 con una CI50 de 10 nM y el producto del ejemplo 5 con una CI50 de 14 nM. El producto del ejemplo 1 tiene una CI50 de 9 nM, el producto del ejemplo 2 tiene una CI50 de 20 nM, el producto del ejemplo 4 tiene una CI50 de 19 nM y el producto del ejemplo 9 tiene una CI50 de 7 nM.

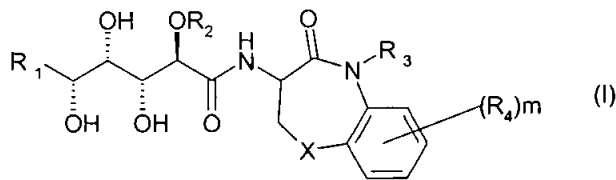
- Tabla 1 -

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
Ej1		Ej11	
Ej2		Ej12	
Ej3		Ej13	

Ej4		Ej14	
Ej5		Ej15	
Ej6		Ej16	
Ej7		Ej17	
Ej8		Ej18	
Ej9		Ej19	
Ej10		Ej20	

REIVINDICACIONES

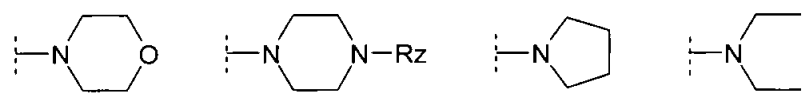
1. Producto de fórmula general (I) siguiente:



en la que:

- 5 a) R_1 se selecciona independientemente del grupo constituido por alquilo (C1-C12), alquenilo (C2-C12), alquinilo (C2-C12), cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil-alquilo (C1-C12), cicloalquil-alquenilo (C2-C12), cicloalquil-alquinilo (C2-C12), heterociclil-alquilo (C1-C12), heterociclil-alquenilo (C2-C12), heterociclil-alquinilo (C2-
10 C12), aril-alquilo (C1-C12), aril-alquenilo (C2-C12), aril-alquinilo (C2-C12), heteroaril-alquilo (C1-C12), heteroaril-alquenilo (C2-C12), heteroaril-alquinilo (C2-C12), estando el grupo arilo de cada R_1 sustituido opcionalmente con uno o varios halógenos;
- 15 b) R_2 se selecciona del grupo constituido por alquilo (C1-C6), aril-alquilo (C1-C6), heteroaril-alquilo (C1-C6), arilo, heteroarilo, alquiltio (C1-C6)-alquilo (C1-C6), dialquilamino (C1-C6)-alquilo (C1-C6), ariloxi-alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6)-alquilo (C1-C6) ;
- 20 c) R_3 se selecciona del grupo constituido por H, $COO(R_5)$, $CONH(R_5)$, $CO(R_5)$, $O(R_5)$, R_5 ;
- 25 d) R_4 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, F, Cl, Br, $N(R_5)_2$, NO_2 , CN, $COO(R_5)$, $CON(R_5)_2$, $NHCO(R_5)$, $NHCOO(R_5)$, $OCONH(R_5)$, $O(R_5)$, R_5 o bien, dos sustituyentes R_4 , unidos a 2 carbonos adyacentes del fenilo, forman juntos un ciclo elegido entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o varios R_4 .

- e) m tiene el valor 0, 1, 2, 3, ó 4;
- f) X se elige entre S, SO o SO₂;
- g) R₅ se elige independientemente entre un par de electrones no enlazantes, H, alquilo (C1-C12), alquenilo (C2-C12), alquinilo (C2-C12), halógeno-alquilo (C1-C12), aril-alquilo (C1-C12), heteroaril-alquilo (C1-C12), heteroarilaril-alquilo (C1-C12), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, en el que cada R₅ está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente elegido entre OH, halógeno, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), aril-alquilo (C1-C4), arilo, heteroaril-alquilo (C1-C4), heteroarilo, -N(CH₃)₂, -NH₂, CONH₂,



cada uno de los R_z se selecciona independientemente del grupo constituido por H, COO(R₅), CONH(R₅), CON(R₅)₂, CO(R₅), R₅, en el que cada R₅ se elige independientemente entre alquilo (C1-C4), halógeno-alquilo (C1-C4), aril-alquilo (C1-C4), heteroaril-alquilo (C1-C4), en el que cada R₅ está sustituido opcionalmente con un sustituyente elegido entre OH, halógeno, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), aril-alquilo (C1-C4), arilo, heteroaril-alquilo (C1-C4), heteroarilo;

con la condición de que cuando R₁ es (E) -CH=CH-C(CH₃)₃, R₂ es metilo, X es S y m es 0, R₃ no es un átomo de hidrógeno, un grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo o un grupo -CH₂-CH=CH₂.

2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ se elige entre -C(R₆)=C(R₇)(R₈) en el que R₆, R₇, y R₈ se seleccionan independientemente entre H, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

3. Producto según la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 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) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.
4. Producto según la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 se elige entre
5 (E) $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, (E) $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y (E) $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.
5. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_2 es metilo.
6. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
10 caracterizado porque X es S.
7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque X es SO.
8. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque X es SO_2 .
- 15 9. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R_3 se elige independientemente entre: metilo, un grupo fenilmetilo o un grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo.
10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R_3 es H.
- 20 11. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque R_4 se elige independientemente entre: F, Cl, Br, fenilo, cianofenilo, trifluorometilo, metoxi, fenoxi o bien 2 sustituyentes R_4 , unidos a 2 carbonos adyacentes del fenilo, forman juntos un ciclo piracina.
12. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
25 caracterizado porque m es 0.

13. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se elige entre:

- 5 N-[(1R,3R)-5-(3,5-difluoro-bencil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;
- N-[(1S,3R)-5-(3,5-difluoro-bencil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;
- 10 N-[(3R)-5-bencil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;
- N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;
- 15 N-((3R)-9-cloro-4-oxo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;
- N-((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;
- N-((3R)-8-cloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;
- 20 (6E)-(2R,3R,4S,5R)-8-etil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-((3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-dec-6-enamida.

14. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se elige entre:

- 25 (2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida;
- (2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]undec-6-enamida;
- (2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclohexil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida;
- 30 (2R,3R,4S,5R,6E)-7-(2-fluorofenil)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida;
- (2R,3R,4S,5R,6E)-7-(4-fluorofenil)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida;
- (2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-7-fenilhept-6-enamida;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-N-[(3R)-4-oxo-9-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida;

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-9-(3-cianofenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida;
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida;
5 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-6-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-8,8-dimetilnon-6-enamida;
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*R*)-4-oxo-6-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida;
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*Z*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida.
10

15. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque está en forma:

- a) no quiral, o
b) racémica, o
15 c) enriquecida en un estereoisómero, o
d) enriquecida en un enantiómero;

y porque está opcionalmente salificado.

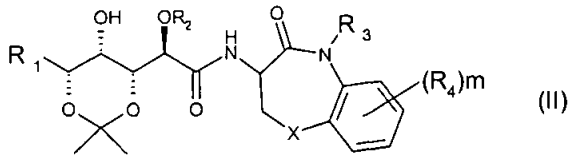
16. Medicamento, caracterizado porque comprende un producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal de adición
20 de este producto con un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o también un hidrato o un solvato del producto de fórmula (I).

17. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una
25 sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o un solvato de este producto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

18. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la fabricación de un medicamento útil para prevenir o tratar un
30 estado patológico.

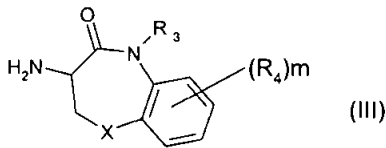
19.Utilización según la reivindicación 18, caracterizada porque el estado patológico es cáncer.

20.Procedimiento de preparación de un producto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o (I'), caracterizado porque un producto de fórmula general (II):

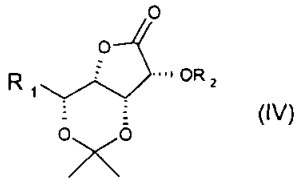


, en el que R₁, R₂, R₃, R₄, X y m son tales como se han definido anteriormente, se somete a una hidrólisis para obtener un producto de fórmula general (I) o (I') .

21.Procedimiento de preparación, según la reivindicación 20, de un producto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o (I'), caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula general (III):

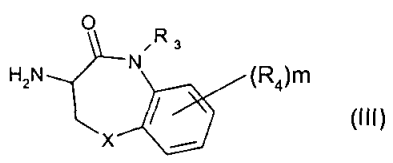


, en el que R₃, R₄, X y m son tales como se han definido anteriormente, con un producto de fórmula general (IV):

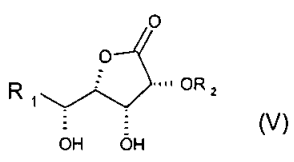


, en el que R₁, R₂ son tales como se han definido anteriormente, para obtener un producto de fórmula general (II).

22.Procedimiento de preparación de un producto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o (I'), caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula general (III):

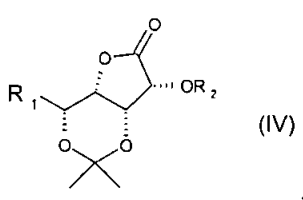


, en el que R_3 , R_4 , X y m son tales como se han definido anteriormente, y un producto de fórmula general (V):



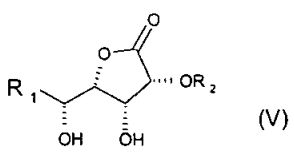
, en el que R_1 , R_2 son tales como se han definido anteriormente, para obtener un producto de fórmula general (I) o (I').

- 5 23. Procedimiento de preparación, según la reivindicación 22, de un producto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o (I'), caracterizado porque un producto de fórmula general (IV):



, en el que R_1 , R_2 son tales como se han definido anteriormente, se somete a una hidrólisis para obtener un producto de fórmula general (V):

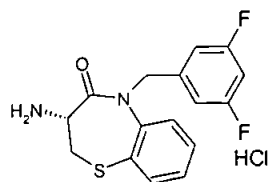
10



, en el que R_1 , R_2 son tales como se han definido anteriormente.

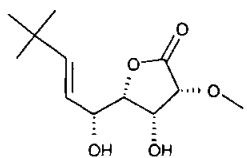
15

24. Procedimiento de preparación según la reivindicación 22, de un producto de fórmula general (I'), caracterizado porque un producto de fórmula (III) siguiente:



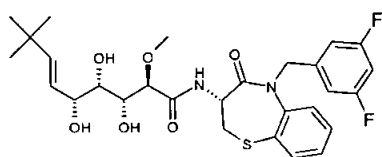
, reacciona con un producto de fórmula (V)

siguiente:



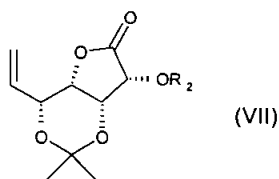
, con el fin de obtener un producto de fórmula (I')

siguiente:



5

25. Procedimiento de preparación, según la reivindicación 22, de un producto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o (I'), caracterizado porque un producto de fórmula general (VII):



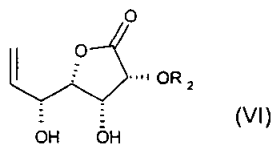
(VII)

, en el que R_2 es tal como se ha definido

10

anteriormente,

se somete a una hidrólisis con el fin de obtener un producto de fórmula general (VI):



(VI)

, en el que R_2 es tal como se ha definido

anteriormente,

excepción de aquellos en los que X es S, m es 0, y R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo y con la excepción de aquellos en los que X es S, R₃ es fenilmetilo y R₄ es trifluorometilo o metoxi.

- 5 29. Productos de fórmula general (IV) y (V) caracterizados porque R₂ es metilo y R₁ es -(E) -CH=CH-C₅H₉ o -(E) -CH=CH-C₆H₅ en el que el fenilo está sustituido con un átomo de flúor.

30. Productos de fórmula general (VI) caracterizados porque R₂ es metilo.

Resumen:

2-Alcoxi-3,4,5-trihidroxi-alquilamida-benzotiazepinas, su preparación,
composiciones que las contienen y utilización. La presente invención se
5 refiere principalmente a 2-alcoxi-3,4,5-trihidroxi-alquilamida-benzotiazepinas,
su preparación, las composiciones que las contienen y su utilización como
medicamento, principalmente como agentes anticancerígenos.

10

15

20

25

30

35

40

45 WPC14775 / ID.138942

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/FR2007/000867
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C281/10 C07D307/32 C07D493/04 A61K31/55		
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 A61K		
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, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/056696 A2 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; ZHANG JIDONG [FR]; BHATNAGAR NEERJA [US]; RUXE) 1 June 2006 (2006-06-01) page 3, line 16 - page 4, line 2; claims 2,8,12-17; examples 8,19-21	1-30
A	WO 01/85697 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; KINDER FREDERICK) 15 November 2001 (2001-11-15) cited in the application claims 1,55; example 2	1-26, 29, 30
A	WO 2005/014574 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BAIR KENNETH WALTER [US];) 17 February 2005 (2005-02-17) pages 17, 43-52; revendications 1-21	1-26, 29, 30
-/--		
☒ 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 doubts 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
1 novembre 2007	12/11/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rufet, Jacques	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000867

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	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 the whole document	1-26, 29, 30
A	US 6 239 127 B1 (KINDER JR FREDERICK RAY [US] ET AL) 29 May 2001 (2001-05-29) cited in the application the whole document	1-26, 29, 30
A	MORTON G C ET AL: "Novel solid-phase synthesis of 1,5-benzothiazepine-4-one derivatives" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 17, April 2000 (2000-04), pages 3029-3033, XP004196718 ISSN: 0040-4039 Tableau 1	28
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 10, 1985, pages 1517-1521, XP002412023 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON. Page 1518; schéma II.	28
A	WO 98/35941 A (SHIONOGI & CO [JP]; HAGISHITA SANJI [JP]; OKADA TETSUO [JP]; FUJIMOTO) 20 August 1998 (1998-08-20) abstract	28
A	US 5 283 241 A (BOCHIS RICHARD J [US] ET AL) 1 February 1994 (1994-02-01) Colonne 17, schéma 6; exemples 37, 38; revendication 1, définition des substituents R1, R2	28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/000867

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006056696 A2	01-06-2006	AR 052328 A1 AU 2005308710 A1 EP 1819679 A2 FR 2878528 A1 US 2007244087 A1	14-03-2007 01-06-2006 22-08-2007 02-06-2006 18-10-2007
WO 0185697 A	15-11-2001	AU 9520601 A BR 0110641 A CA 2405892 A1 CN 1429213 A EP 1282604 A1 JP 2003532711 T	20-11-2001 18-03-2003 15-11-2001 09-07-2003 12-02-2003 05-11-2003
WO 2005014574 A	17-02-2005	AU 2004263287 A1 BR PI0412843 A CA 2533335 A1 CN 1856486 A EP 1651633 A1 JP 2006528611 T MX PA06000975 A	17-02-2005 26-09-2006 17-02-2005 01-11-2006 03-05-2006 21-12-2006 11-04-2006
US 6239127 B1	29-05-2001	NONE	
WO 9835941 A	20-08-1998	AU 5880498 A JP 2002241368 A	08-09-1998 28-08-2002
US 5283241 A	01-02-1994	AT 209185 T AU 674348 B2 AU 5080593 A CA 2142707 A1 CZ 9500526 A3 DE 69331197 D1 DE 69331197 T2 EP 0659179 A1 ES 2166363 T3 FI 950894 A HU 72053 A2 JP 8504178 T NO 950730 A NZ 255818 A PL 310601 A1 SK 26095 A3 WO 9405634 A1 US 5672596 A ZA 9306310 A	15-12-2001 19-12-1996 29-03-1994 17-03-1994 14-02-1996 03-01-2002 27-06-2002 28-06-1995 16-04-2002 27-02-1995 28-03-1996 07-05-1996 24-04-1995 26-05-1997 27-12-1995 09-08-1995 17-03-1994 30-09-1997 19-10-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000867

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 INV. C07C281/10 C07D307/32 C07D493/04 A61K31/55

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE
 Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
 EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, A	WO 2006/056696 A2 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; ZHANG JIDONG [FR]; BHATNAGAR NEERJA [US]; RUXE) 1 juin 2006 (2006-06-01) page 3, ligne 16 - page 4, ligne 2; revendications 2,8,12-17; exemples 8,19-21	1-30
A	WO 01/85697 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; KINDER FREDERICK) 15 novembre 2001 (2001-11-15) cité dans la demande revendications 1,55; exemple 2	1-26, 29, 30
A	WO 2005/014574 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BAIR KENNETH WALTER [US];) 17 février 2005 (2005-02-17) pages 17, 43-52; revendications 1-21	1-26, 29, 30
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 novembre 2007

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/11/2007

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rufet, Jacques

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000867

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	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 le document en entier	1-26, 29, 30
A	US 6 239 127 B1 (KINDER JR FREDERICK RAY [US] ET AL) 29 mai 2001 (2001-05-29) cité dans la demande le document en entier	1-26, 29, 30
A	MORTON G C ET AL: "Novel solid-phase synthesis of 1,5-benzothiazepine-4-one derivatives" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 17, avril 2000 (2000-04), pages 3029-3033, XP004196718 ISSN: 0040-4039 Tableau 1	28
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 28, no. 10, 1985, pages 1517-1521, XP002412023 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON. Page 1518, schéma II	28
A	WO 98/35941 A (SHIONOGI & CO [JP]; HAGISHITA SANJI [JP]; OKADA TETSUO [JP]; FUJIMOTO) 20 août 1998 (1998-08-20) abrégé	28
A	US 5 283 241 A (BOCHIS RICHARD J [US] ET AL) 1 février 1994 (1994-02-01) Colonne 17, schéma 6; exemples 37, 38; revendication 1, définition des substituents R1, R2	28

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000867

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2006056696	A2	01-06-2006	AR 052328 A1	14-03-2007
			AU 2005308710 A1	01-06-2006
			EP 1819679 A2	22-08-2007
			FR 2878528 A1	02-06-2006
			US 2007244087 A1	18-10-2007
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
			BR P10412843 A	26-09-2006
			CA 2533335 A1	17-02-2005
			CN 1856486 A	01-11-2006
			EP 1651633 A1	03-05-2006
			JP 2006528611 T	21-12-2006
			MX PA06000975 A	11-04-2006
US 6239127	B1	29-05-2001	AUCUN	
WO 9835941	A	20-08-1998	AU 5880498 A	08-09-1998
			JP 2002241368 A	28-08-2002
US 5283241	A	01-02-1994	AT 209185 T	15-12-2001
			AU 674348 B2	19-12-1996
			AU 5080593 A	29-03-1994
			CA 2142707 A1	17-03-1994
			CZ 9500526 A3	14-02-1996
			DE 69331197 D1	03-01-2002
			DE 69331197 T2	27-06-2002
			EP 0659179 A1	28-06-1995
			ES 2166363 T3	16-04-2002
			FI 950894 A	27-02-1995
			HU 72053 A2	28-03-1996
			JP 8504178 T	07-05-1996
			NO 950730 A	24-04-1995
			NZ 255818 A	26-05-1997
			PL 310601 A1	27-12-1995
			SK 26095 A3	09-08-1995
			WO 9405634 A1	17-03-1994
			US 5672596 A	30-09-1997
			ZA 9306310 A	19-10-1994

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 88,417
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124867-00000-0000

Fecha: 2008-11-24 16:58:02 Dep: 2020 NUECREACION
Ita: 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 151

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92992211	10/11/2008	36,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

001014775-841-079-8

157

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124867- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 16:58:02 Dep: 2020 NUL: CRLACIONE
Tra: 11 PATENTE/IIII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 151



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 ☐

Claudia M Neva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

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

153

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

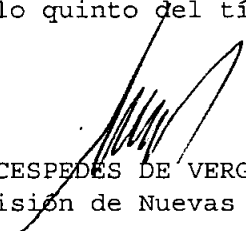
REFERENCIA	Radicación No.	8 124867
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/000867
	Fecha inicio fase nacional	24/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0580

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 (PCT), 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 Única 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 23 ENE. 2009
adpall