



QF

Organización  
Digitalización

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD  
**PATENTE DE INVENCION**

08-124869

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

2-ALCOXI-3,4,5-TRIDIDROXI-ALQUILAMIDA-BENZAZEPINAS,  
SU PREPARACION, COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN  
Y SU UTILIZACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO  
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

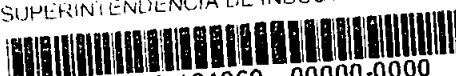
99

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124869- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 16:59:25 Dep: 2020 NUECREACION  
Tra: 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL  
Act: 411 PRESENTACION Folios: 115**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 APODERADO**Nombre: EMILIO FERRERO  
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35  
Teléfono: 347 36 11  
Fax: 211 86 50  
E-mail: [clientes@cavelier.com](mailto: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 des Brevets,  
20 Avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony,  
Francia**3. Alain COMMERCON**  
c/ o Sanofi Aventis,  
Département des Brevets,  
20 Avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony,  
Francia**2. Frederico NARDI**  
c/o Sanofi Aventis,  
Département des Brevets,  
20 Avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony,  
Francia**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/000866Fecha: 23 de mayo de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/135293 A3Fecha: 29 de noviembre de 2007**6****Título (54)****2-ALCOXI-3,4,5-TRIHIDROXI-ALQUILAMIDA-BENZAZEPINAS, SU PREPARACIÓN,  
COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN****7****Clasificación Internacional (51) C07D 223/016****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

24 de mayo de 2006

(31) Número de Solicitud

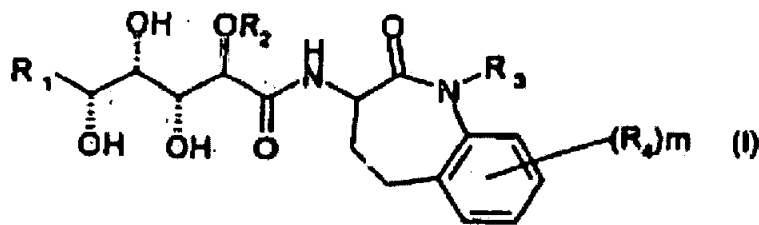
0604733**9****Comprobante de pago No.: 08-88,418****Fecha: 10 de noviembre de 2008**

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 2007/135293 A3

Descripción:

Páginas 36 en el idioma original

Páginas 38 en español

Reivindicaciones: Número (s) 26

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, 8 - COLOMBIA

179

ME-43

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, 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

**SANOFLI-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**

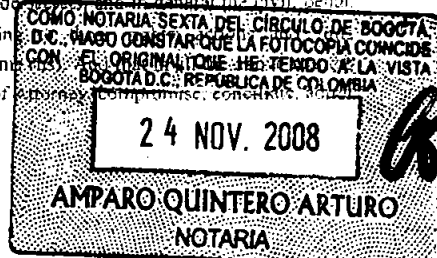
14775  
7804

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 (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, 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, enseñas, 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 relating to these rights; actions and processes that we may promote or that may be promoted against us or against our company.



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

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

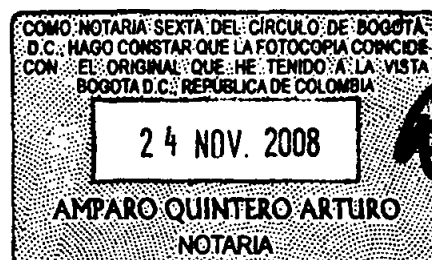
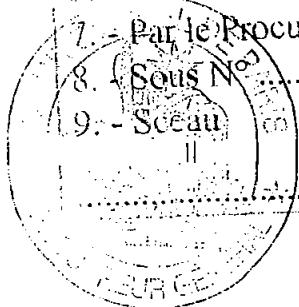
Vu pour certification  
 matérielle de la signature  
 de M. Markus Jacobi  
 apposée ci-dessus.

ATTESTE  
 (Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
- Le présent acte public
2. - a été signé par Dr. Markus Jacobi
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de Paris

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
7. - Sous N° 81902/2005
8. - Sceau
9. - 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 :

Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à

7. par

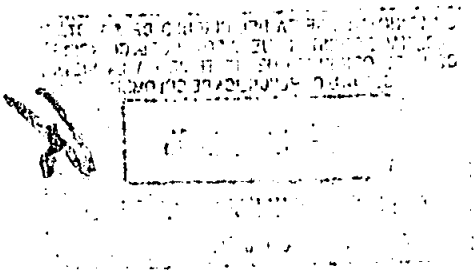
8. N°

9. Sceau/cachet :

Attesté

6. le

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 3

ATTESTE  
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *M<sup>e</sup> Koenig*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *Act. Est. V.D.B.*

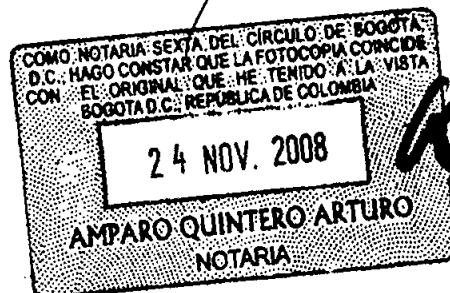
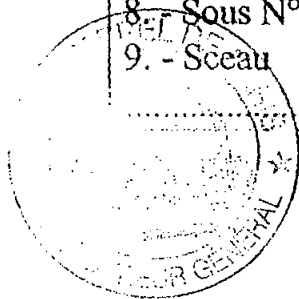
ATTESTE

5. - à Paris ..... le **21 JUIN 2005**

7. - Par le Procureur G<sup>al</sup> 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.

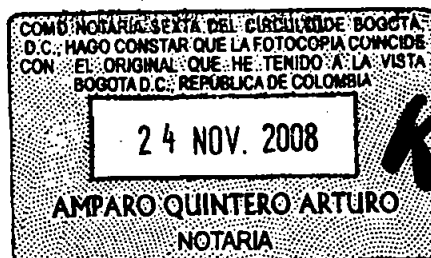
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario  
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION N. 671 BIS  
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION N. 671 BIS  
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



(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

TRADUCTORA OFICIAL  
 MARIA EUGENIA SANINT  
 RESOLUCION No. 171 del  
 10 de mayo de 2005  
 del Ministerio de Justicia

*[Firma manuscrita]*  
 MARIA EUGENIA SANINT  
 TRADUCTORA OFICIAL  
 RESOLUCION No. 171 del  
 10 de mayo de 2005  
 del Ministerio de Justicia

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

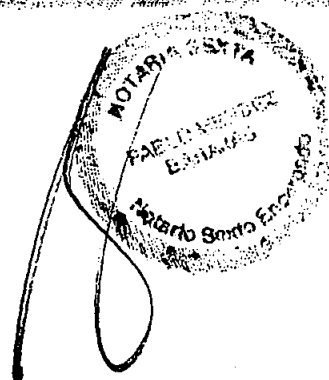
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JUAN DE LOS RIOS, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

*Maria Eugenia Samin*

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES/SON 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  
*Samir Samin*  
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

**(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 2007/135293 A3**

- (51) **Classification internationale des brevets :**  
**C07D 223/16** (2006.01) **C07D 307/32** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) **Numéro de la demande internationale :**  
PCT/FR2007/000866

(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 :**  
0604733 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 des Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **NARDI, Frederico** [FR/FR]; c/o Sanofi Aventis, Département des Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **COMMERCON, Alain** [FR/FR]; c/o Sanofi Aventis, Département des Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(74) **Mandataire : LE PENNEC, Magali;** Sanofi Aventis, Direction 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.

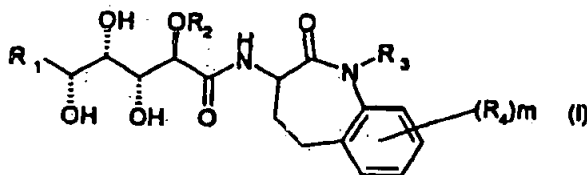
(84) **États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) :** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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 requises

(88) **Date de publication du rapport de recherche internationale:** 2 mai 2008

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

**(54) Titre : 2-ALCOXY-3,4,5-TRIHYDROXY-ALKYLAMIDE-BENZAZEPINE, LEUR PRÉPARATION, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION**



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

**(57) Abrégé :** La présente invention concerne notamment des 2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamide-benzazépines, leur préparation, des

compositions les contenant, et leur utilisation comme médicament, en particulier en tant qu'agents anticancéreux. Formule (I).

**WO 2007/135293 A3**

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

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

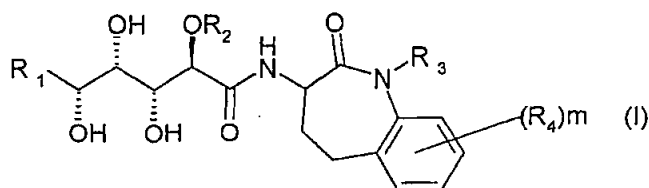
Plus particulièrement, et selon un premier aspect, l'invention concerne des 2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamide-benzazépines utiles comme agents anticancéreux.

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 générale (I) suivante :

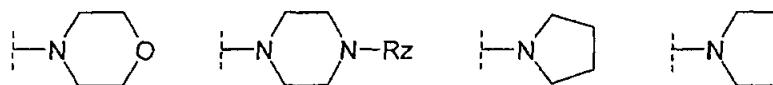


11

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 F, Cl, Br, N( $R_5$ )<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COO( $R_5$ ), CON( $R_5$ )<sub>2</sub>, 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 phényle, 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)  $R_5$  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 substituant choisi parmi OH,

halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, aryl(C1-C4)alkyle, aryle, hétéroaryl(C1-C4)alkyl, hétéroaryle, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>,



- chacun des Rz est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R<sub>5</sub>), CONH(R<sub>5</sub>), CON(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, CO(R<sub>5</sub>), R<sub>5</sub>, dans lequel chaque R<sub>5</sub> est indépendamment choisi parmi (C1-C4)alkyle, halogéno(C1-C4)alkyle, aryl(C1-C4)alkyle, hétéroaryl(C1-C4)alkyle, dans lequel chaque R<sub>5</sub> 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 R<sub>1</sub> est (E) -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> est méthyle et R<sub>3</sub> est H, alors m est différent de 0.

- La présente invention a pour objet les produits de formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R<sub>1</sub> 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 R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> est préférentiellement choisi parmi -C(R<sub>6</sub>)=C(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>) dans lequel R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, et R<sub>8</sub> sont indépendamment sélectionnés parmi H, (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle.

Plus préférentiellement, R<sub>1</sub> est choisi parmi (E) -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), (E) -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (E) -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, ou encore parmi (E) -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), (E) -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, et (E) -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

Plus préférentiellement, R<sub>1</sub> est choisi parmi (E) -CH=CH-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>.

Selon l'invention, R<sub>2</sub> est préférentiellement méthyle.

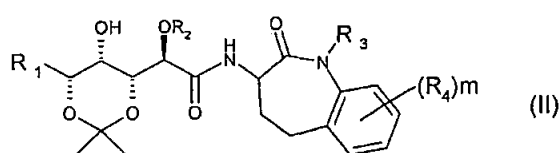
Parmi les objets de la présente invention, un premier groupe est caractérisé en ce que R<sub>3</sub> est indépendamment choisi parmi : un groupe méthyle ou un  
5 groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle. Un second groupe est caractérisé en ce que R<sub>3</sub> est H.

Parmi les objets de la présente invention, un troisième groupe est caractérisé en ce que R<sub>4</sub> est indépendamment choisi parmi : F, Cl, Br, phényle, pyridinyle. Un quatrième groupe est caractérisé en ce que m est 0.

10 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  
15 (I). Les produits de formule générale (I) sont obtenus à partir des produits de 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.

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

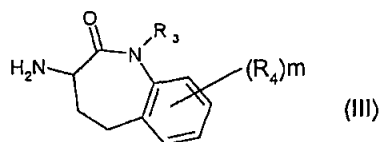


, dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et m

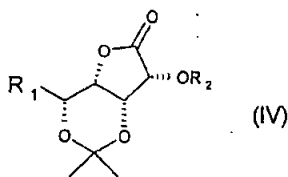
sont tels que définis précédemment,.

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

5

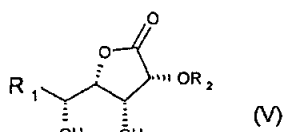


, dans lequel  $R_3$ ,  $R_4$  et  $m$  sont tels que définis précédemment, avec un produit de formule générale (IV) :



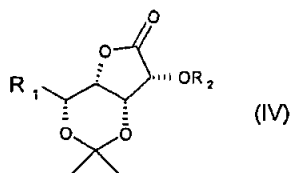
, dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment.

- 5 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) :



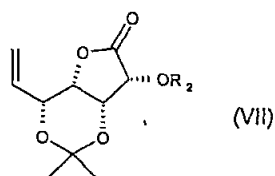
, dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment.

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

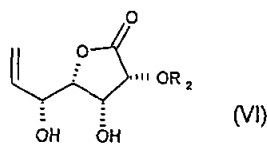


, dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment. Des produits de formule générale (V) pour lesquels  $R_1$  représente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'_1$  peuvent encore être obtenus par hydrolyse d'un

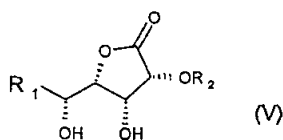
- 15 produit de formule générale (VII) :



, dans lequel  $R_2$  est tel que défini précédemment, afin d'obtenir un produit de formule générale (VI) :

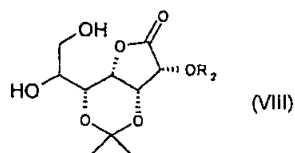


, dans lequel  $R_2$  est tel que défini précédemment, qui subit une métathèse afin d'obtenir un produit de formule générale (V) :



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

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



10 , 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 et  $R_3$  est H et m est 0, sont un objet de la présente invention.

15 Les produits de formule générale (III) pour lesquels  $R_3$  est H, méthyle ou (3,5-difluorophényl)-méthyle et  $R_4$  est un atome de brome, phényle ou bien m a pour valeur 0, à l'exception de ceux pour lesquels  $R_3$  est H et m a pour valeur 0, sont un objet de la présente invention.

Les produits de formule générale (IV) et (V) pour lesquels  $R_2$  est méthyle et  $R_1$  est  $-(E) -CH=CH-C_5H_9$  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  
5 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 ;  
10 et peuvent éventuellement être salifiés. Les produits pour lesquels le carbone lié à l'amine exocyclique est de configuration (S) 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.

15 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  
20 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.

25 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  
30 Jan;1(1):27-31.).

Lf

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  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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  
25 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

18

carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine

- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- 5 • 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)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, 10 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
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la 15 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
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, 20 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, par exemple la CA4P, des chalcones ou de la colchicine, par exemple le ZD6126, et leurs prodrogues.
- 25 • Les inhibiteurs de kinases tels que l'ertonilib ou l'imatinib.

- Les agents biothérapeutiques comme les anticorps tels que le rituximab, le bevacizumab, le cetuximab, le trastuzumab ou l'alemtuzumab.
- Les inhibiteurs du protéasome tel que le bortezomib.

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

### Définitions

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

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

Le terme « alcényle » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou  
20 ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de  
carbone. Les substituants éthylènyle, 1-méthyléthylènyle, prop-1-ènyle, prop-  
2-ènyle, Z-1-méthylprop-1-ènyle, E-1-méthylprop-1-ènyle, Z-1,2-diméthyl-  
prop-1-ènyle, E-1,2-diméthylprop-1-ènyle, but-1,3-diényle, 1-méthylidényle-  
prop-2-ènyle, Z-2-méthylbut-1,3-diényle, E-2-méthylbut-1,3-diényle, 2-méthyl-  
25 1-méthylidényleprop-2-ènyle, undéc-1-ènyle et undéc-10-ènyle sont des  
exemples de substituant alkylène.

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  
30 éthylnyle; prop-1-ynyle; prop-2-ynyle; et but-1-ynyle sont des exemples de  
substituant alkynyle.

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

- 5 Le terme « hétéroaryle » fait référence à un substituant hétéroaromatique mono- ou polycyclique ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. Les substituants pyrrol-1-yle ; pyrrol2-yle ; pyrrol3-yle ; furyle ; thienyle ; imidazolyle ; oxazolyle ; thiazolyle ; isoxazolyle ; isothiazolyle ; 1,2,4-triazolyle ; oxadiazolyle ; thiadiazolyle ; tétrazolyle ; pyridyle ;  
10 pyrimidyle ; pyrazinyle ; 1,3,5-triazinyle ; indolyle ; benzo[b]furyle ; benzo[b]thiényle ; indazolyle ; benzimidazolyle ; azaindolyle ; quinoléyle ; isoquinoléyle ; carbazolyle ; et acridyle sont des exemples de substituant hétéroaryle.

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

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

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

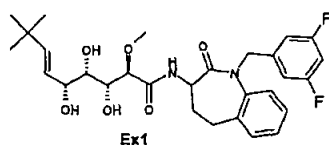
- Concernant le phényle fusionné, lorsque m a pour valeur zéro on entend qu'il s'agit d'un phényle non substitué (ou substitué par 4 atomes d'hydrogène), et lorsque m a pour valeur 1, 2, 3 ou 4, on entend qu'1, 2, 3 ou 4 atomes  
30 d'hydrogènes sont substitués par un substituant R<sub>4</sub>.

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

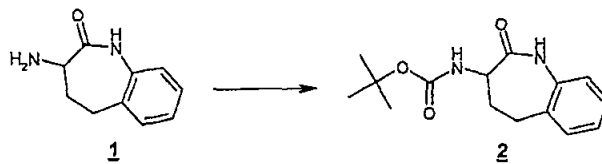
Abréviations :

**Ac** acétate ; **Bn** benzyle ; **°C** degré Celsius ; **cat.** catalyseur ; **CCM** chromatographie sur couche mince ; **CCP** chromatographie sur colonne préparative ; **cm** centimètre ;  $\delta$  déplacement chimique ; **d** doublet ; **dd** doublet de doublets ; **DMF** diméthylformamide ; **DMSO-d<sup>6</sup>** diméthylsulfoxyde deutéré ; **dt** doublet de triplets ; **éq.** équivalent ; **ES+/-** electrospray (modes positif / négatif) ; **Et** éthyle ; **g** gramme ; **h** heure ; **Hz** hertz ; **IC<sub>50</sub>** 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 ;  **$\mu$ L** microlitre ; **mm** millimètre ;  **$\mu$ m** micromètre ; **mmol** millimole ; **mn** minute ; **N** mol.L<sup>-1</sup> ; **PF** point de fusion ; **Ph** phényle ; **ppm** parties par million ; **q** quadruplet ; **Rdt** rendement ; **Rf** rapport frontal ; **RMN <sup>1</sup>H** résonance magnétique nucléaire du proton ; **s** singulet ; **sl** singulet large ; **t** triplet ; **TA** température ambiante ; **tBu** tertibutyle ; **TFA** acide trifluoroacétique ; **THF** tétrahydrofuranne ; **t<sub>R</sub>** temps de rétention ; **U.V.** ultraviolet ; **V** volt.

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



Etape 1: Préparation du (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**2**)

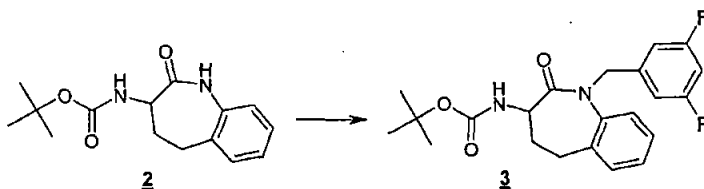


Dans un ballon de 250 mL contenant 2,0 g de **1** (11,4 mmol) (3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazépin-2-one, commercial chez Interchim), 1,15 mL de TEA (11,4 mmol) et 50 mL de CHCl<sub>3</sub>, on additionne à 0°C une solution

de 2,48 g de  $t\text{Boc}_2\text{O}$  (11,4 mmol) dans le 50 mL de  $\text{CHCl}_3$ . On agite le milieu pendant 2h à 0°C sous argon. On lave le milieu rationnel avec 10 mL de HCl (1N) et 100 mL d'eau. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée à sec, on obtient 3,75 g d'un solide crème qui est trituré dans 20 mL d'éther isopropylique. Après essorage, on obtient 2,3 g de **2** (solide blanc cassé).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1,33 (s, 9H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,18 (m, 1H) ; de 2,60 à 2,70 (m, 2H) ; 3,87 (m, 1H) ; 6,92 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H) ; 7,00 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H) ; 7,11 (t large,  $J = 7,5$  Hz, 1H) ; de 7,21 à 7,29 (m, 2H) ; 9,68 (s, 1H) .

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

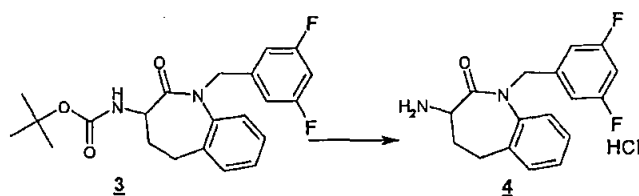


Dans un ballon de 100 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 20 mL de THF et 0,5 g de **2** (1,81 mmol), on introduit à TA 72 mg d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (1,81 mmol). On agite le milieu pendant 1h, puis ajoute 0,75 g (3,62 mmol) de bromure de 3,5-difluorobenzyle. On laisse le milieu sous agitation à TA pendant une nuit. On ajoute 50 mL d'AcOEt, lave la phase organique avec 50 mL d'eau. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée à sec. On obtient 1 g d'un solide blanc. Après trituration avec 20 mL d'éther isopropylique et essorage, on obtient 0,62 g de produit **3** (solide blanc).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1,35 (s, 9H) ; 2,10 (m, 2H) ; 2,52 (m partiellement masqué, 1H) ; 2,61 (m, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,92 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H) ; 5,10 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H) ; 6,96 (m, 2H) ; 7,09 (tt,  $J = 2,5$  et 9,5 Hz, 1H) ; de 7,17 à 7,22 (m, 3H) ; de 7,25 à 7,34 (m, 2H).

Etape 3: Préparation du chlorhydrate de 3-amino-1-(3,5-difluoro-benzyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazépin-2-one (**4**)

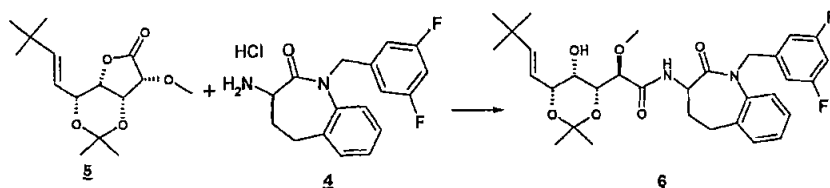
14



On reprend 0,62 g de **3** (1,54 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 10 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 0,46 g d'amine **4** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 2,16 (m, 1H) ; 2,43 (m, 1H) ; 2,57 (m, 1H) ; 2,70 (m, 1H) ; 3,76 (dd, J = 7,5 et 11,5 Hz, 1H) ; 5,04 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 5,12 (d, J = 15,5 Hz, 1H) ; 6,99 (m, 2H) ; 7,14 (tt, J = 2,5 et 9,5 Hz, 1H) ; de 7,22 à 7,40 (m, 4H) ; 8,31 (s large, 3H) .

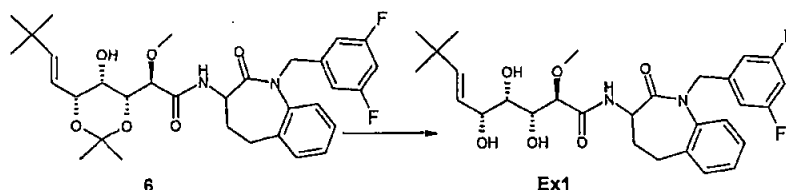
Etape 4 : Préparation de N-[1-(3,5-difluoro-benzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-acétamide (**6**)



On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **5** (352 μmol) (qui peut être préparé selon les modes opératoire décrites dans Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865), 239 mg de **4** (0,70 mmol), 146 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,77 mmol) dans 2 mL de THF. On maintient l'agitation 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 3 mL d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et 3 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 450 mg d'une huile incolore, qui est chromatographiée sur une cartouche de silice (20g, éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH- en gradient MeOH 1 à 10%). On recueille 122 mg de produit attendu **6**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): (un mélange 50% - 50% d'isomères)  
 0,98 (s, 4,5H) ; 0,99 (s, 4,5H) ; 1,20 (s, 1,5H) ; 1,21 (s, 1,5H) ; 1,26 (s, 1,5H) ;  
 1,27 (s, 1,5H) ; 2,15 (m, 2H) ; 2,53 (m partiellement masqué, 1H) ; 2,63 (m,  
 1H) ; 3,23 (s, 1,5H) ; 3,25 (m masqué, 1H) ; 3,26 (s, 1,5H) ; 3,75 (d,  $J = 8,5$   
 5 Hz, 0,5H) ; 3,80 (d,  $J = 8,5$  Hz, 0,5H) ; 3,91 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 0,5H) ; 3,96  
 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 0,5H) ; de 4,20 à 4,42 (m, 3H) ; de 4,95 à 5,11 (m, 2H) ;  
 5,44 (dd dédoublé,  $J = 7,0$  et  $16,0$  Hz, 1H) ; 5,67 (d dédoublé,  $J = 16,0$  Hz,  
 1H) ; 6,94 (m, 2H) ; 7,10 (m, 1H) ; de 7,18 à 7,37 (m, 4H) ; 8,26 (d,  $J = 8,0$   
 Hz, 0,5H) ; 8,35 (d,  $J = 7,0$  Hz, 0,5H).

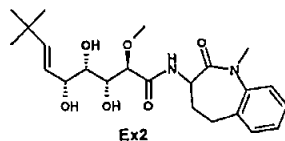
- 10 Etape 5: Préparation du N-[1-(3,5-difluoro-benzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-  
 1H-1-benzazépin-3-yl]- ((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-  
 diméthyl-non-6-énamide (Ex1)



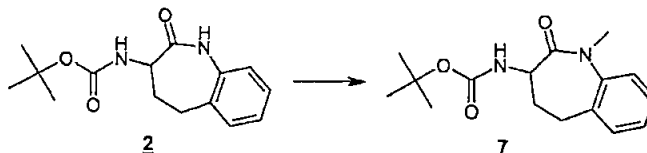
- Dans un ballon de 10 mL, on mélange 92 mg de **6** (157  $\mu\text{mol}$ ) dans 0,8 mL de  
 15 THF et 1,57 mL d'acide chlorhydrique 1N (1,57 mmol), sous agitation et sous  
 argon. L'agitation est maintenue 5 h à TA. Il se forme un précipité, qui est  
 essoré sur un verre fritté. Après lavage avec 0,5 ml THF puis 2 mL d'éther  
 isopropylique et séchage sous vide, on obtient 70 mg de **Ex1** (solide blanc).  
 ES :  $m/z = 569 \text{ MNa}^+$ .

- 20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): (un mélange 50% - 50% d'isomères)  
 0,94 (s, 4,5H) ; 0,95 (s, 4,5H) ; 2,18 (m, 2H) ; 2,53 (m partiellement masqué,  
 1H) ; 2,63 (m, 1H) ; 3,22 (s, 1,5H) ; 3,24 (s, 1,5H) ; de 3,26 à 3,33 (m  
 masqué, 1H) ; 3,52 (m, 1H) ; 3,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; de 4,18  
 à 4,36 (m, 3H) ; 4,54 (d large,  $J = 4,5$  Hz, 1H) ; de 4,98 à 5,10 (m, 2H) ; 5,28  
 25 (dd dédoublé,  $J = 7,0$  et  $16,0$  Hz, 1H) ; 5,61 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H) ; 6,95 (m,  
 2H) ; 7,10 (tt,  $J = 2,5$  et  $10,0$  Hz, 1H) ; de 7,17 à 7,36 (m, 4H) ; 8,16 (d,  $J =$   
 8,0 Hz, 0,5H) ; 8,24 (d,  $J = 7,0$  Hz, 0,5H).

**Ex2:** N-[1-méthyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



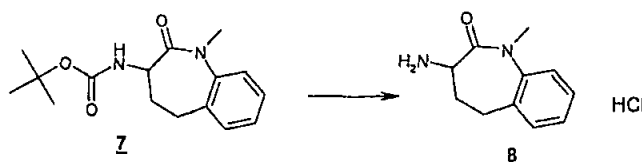
Etape 1: Préparation du [1-méthyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]-carbamate de tert-butyle (**7**)



Dans un ballon de 100 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 50 mL de THF et 1,2 g de **2** (4,34 mmol), on introduit à TA 174 mg d'hydruide de sodium en suspension à 60% dans l'huile (4,34 mmol). On agite le milieu pendant 1 h, et puis ajoute 1,23 g (8,69 mmol) d'iodure de méthyle. On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit, on ajoute 50 mL d'AcOEt, lave la phase organique avec 100 mL d'eau. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée à sec. On obtient 1,3 g d'un solide blanc. Après chromatographie sur une cartouche de silice (40 g) (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - en gradient MeOH 1 à 10%). On obtient 0,66 g de produit **7** (solide blanc).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1,33 (s, 9H) ; 2,05 (m, 2H) ; 2,62 (m, 2H) ; 3,26 (s, 3H) ; 3,86 (m, 1H) ; 7,00 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H) ; 7,21 (m, 1H) ; 7,28 (m, 1H) ; 7,36 (m, 2H).

Etape 2: Préparation du chlorhydrate de 3-amino-1-méthyl-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazépin-2-one (**8**)

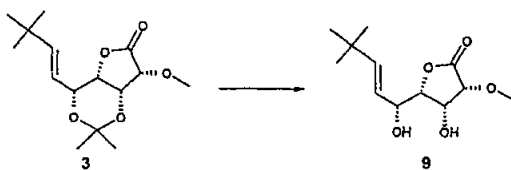


On reprend 0,66 g de **7** (2,27 mmol) dans un ballon de 50 mL et on ajoute 15 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite pendant 5h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on obtient 0,53 g

d'amine **8** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 2,12 (m, 1H) ; 2,45 (m partiellement masqué, 1H) ; de 2,68 à 2,79 (m, 2H) ; 3,34 (s, 3H) ; 3,59 (dd,  $J = 7,5$  et 11,5 Hz, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,35 (d large,  $J = 7,5$  Hz, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 8,38 (s large, 3H).

Etape 3: Préparation du (3R,4R,5S)-4-Hydroxy-5-((E)-(R)-1-hydroxy-4,4-diméthyl-pent-2-ényl)-3-méthoxy-dihydro-furan-2-one (**9**)



- 10 Dans un ballon de 250 mL contenant 40 mL d'eau et 3,6 g de **3** en suspension, on ajoute 17 mL de TFA dans 10 mL d'eau. On agite le milieu pendant 1,5 h à TA. On dilue le milieu avec 290 mL d'eau, congèle puis lyophilise. On obtient 4 g d'une huile qui est cristallisé dans 20 mL d'éther isopropylique à TA. Après essorage, lavage à l'éther isopropylique, et
- 15 séchage sous vide à 40°C, on obtient 2,46 g de produit attendu **7** (cristaux blanc).

PF : 123°C.

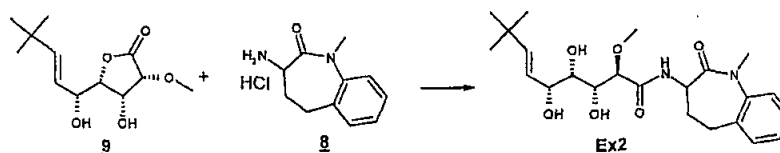
IC :  $m/z = 262 \text{ MNH}_4^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (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).

20

IR (KBr): 3239; 2964; 2914; 1701; 1499; 1312; 1253; 1047 & 751  $\text{cm}^{-1}$ .

- Etape 4: Préparation du N-[1-méthyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex2**)
- 25



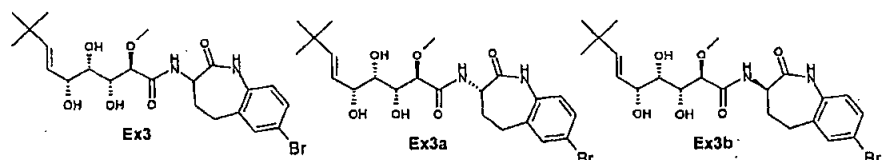
On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 36 mg de **9** (147  $\mu\text{mol}$ ), 66,8 mg de **8** (0,30 mmol), 61 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,37 mmol) dans 1,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On évapore directement le milieu réactionnel à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (5g, éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  - en gradient *MeOH* 1 à 10%). On recueille 39 mg de produit attendu **Ex2**.

ES :  $m/z = 457 \text{ MNa}^+$  ;  $m/z = 435 \text{ MH}^+$ .

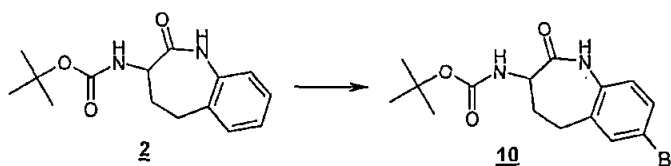
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : (un mélange 50% - 50% d'isomères) 0,95 (s, 4,5H) ; 0,96 (s, 4,5H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,21 (m, 1H) ; de 2,60 à 2,75 (m, 2H) ; 3,21 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,35 (m masqué, 1H) ; 3,29 (s large, 3H) ; 3,51 (m large, 1H) ; 3,66 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 0,5H) ; 3,67 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 0,5H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,21 (m, 1H) ; de 4,28 à 4,60 (m large, 3H) ; 5,28 (dd,  $J = 7,0$  et 16,0 Hz, 0,5H) ; 5,30 (dd,  $J = 7,0$  et 16,0 Hz, 0,5H) ; 5,61 (d,  $J = 16,0 \text{ Hz}$ , 0,5H) ; 5,63 (d,  $J = 16,0 \text{ Hz}$ , 0,5H) ; 7,22 (m, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; de 7,37 (m, 2H) ; 8,03 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 0,5H) ; 8,05 (d,  $J = 7,0 \text{ Hz}$ , 0,5H).

**Ex3:** N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide et

**Ex3a & Ex3b**



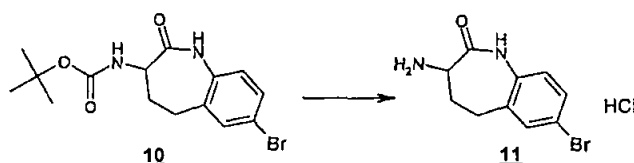
Etape 1: Préparation du (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**10**)



Dans un ballon de 100 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 40 mL d'AcOEt et 0,5 g de **2** (1,8 mmol); on introduit à TA 472 mg de N-bromosuccinimide (2,65 mmol). On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit, lave avec 40 mL de HCl (1N), 40 mL d'eau saturée en NaHCO<sub>3</sub> et 5 40 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 1,3 g d'une huile, qui cristallise dans 10 mL d'éther isopropylique. Après essorage, on obtient 450 mg de produit **10** (solide blanc).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,34 (s, 9H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,21 (m, 1H) ; de 2,58 à 2,72 (m, 2H) ; 3,86 (m, 1H) ; 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,44 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,7 (s, 1H).

Etape 2: Préparation du chlorhydrate de 3-amino-7-bromo-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazépin-2-one (**11**)

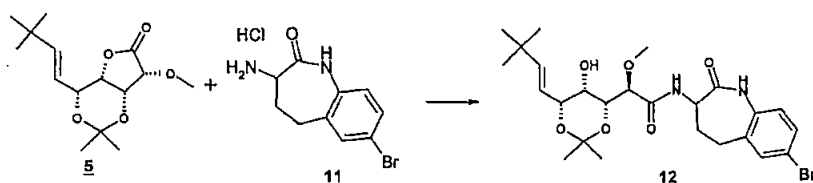


On reprend 0,45 g de **10** (1,27 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 5 h à TA sous argon. Un précipité s'est formé, qui est filtré sur un verre fritté, lavé avec 5 mL de dioxane puis 5 mL d'éther isopropylique. On 20 obtient 0,38 g d'amine **11** sous forme de chlorhydrate.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 2,12 (m, 1H) ; 2,51 (m partiellement masqué, 1H) ; de 2,65 à 2,84 (m, 2H) ; 3,72 (dd, J = 8,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,48 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,25 (s, 3H) ; 10,35 (s, 1H) .

25 Etape 3 : Préparation du (R)-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-acétamide (**12**)

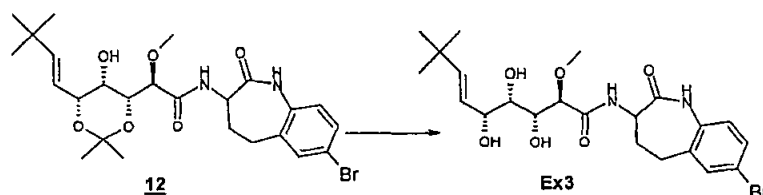
20



On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **5** (352  $\mu$ mol), 205 mg de **11** (0,70 mmol), 146 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,77 mmol) dans 2 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On évapore à sec puis purifie par chromatographie sur une cartouche de silice (20g) avec un éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (en gradient MeOH 1 à 10%). On recueille 160 mg de produit attendu **12**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ (ppm): (un mélange 70% - 30% d'isomères)  
 0,99 (s, 9H) ; 1,23 (s, 0,9H) ; 1,25 (s, 2,1H) ; 1,28 (s, 0,9H) ; 1,29 (s, 2,1H) ;  
 2,08 (m, 1H) ; 2,27 (m, 1H) ; de 2,65 à 2,76 (m, 2H) ; de 3,21 à 3,34 (m  
 masqué, 1H) ; 3,24 (s, 2,1H) ; 3,26 (s, 0,9H) ; 3,73 (d,  $J = 8,5$  Hz, 0,7H) ; 3,78  
 (d,  $J = 8,5$  Hz, 0,3H) ; 3,90 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 0,3H) ; 3,96 (d large,  $J = 8,5$   
 Hz, 0,7H) ; de 4,12 à 4,43 (m, 3H) ; 5,43 (dd,  $J = 7,0$  et 16,0 Hz, 0,3H) ; 5,44  
 (dd,  $J = 7,0$  et 16,0 Hz, 0,7H) ; 5,68 (d large,  $J = 16,0$  Hz, 1H) ; 6,97 (d,  $J =$   
 8,5 Hz, 1H) ; 7,46 (dd,  $J = 2,5$  et 8,5 Hz, 1H) ; 7,54 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H) ; 8,08  
 (d,  $J = 8,0$  Hz, 0,7H) ; 8,15 (d,  $J = 7,5$  Hz, 0,3H) ; 9,85 (s, 0,3H) ; 9,89 (s,  
 0,7H).

Etape 4: Préparation du N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex3**) et **Ex3a** & **Ex3b**



Dans un ballon de 25 mL, on introduit 150 mg de **12** (258  $\mu$ mol) dans 1,4 mL de THF et 2,78 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 4,5 h à TA. On neutralise le milieu avec NaOH (1N) jusqu'à pH 7, et extrait avec 2 fois 3 mL d'AcOEt. Les phases organiques

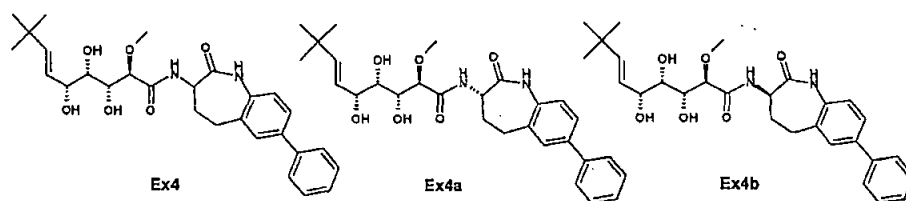
réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et évaporées à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (10 g) en éluant avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (en gradient  $\text{MeOH}$  1 à 10%). On recueille 65 mg de produit attendu **Ex3**. 40 mg d'**Ex3** est séparé par HPLC chiral préparative (Chirapad  
 5 AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 x 4.6 mm, débit 1 ml/min, phase mobile : Heptane 50%-EtOH 50%, TEA 0,1%), pour donner 9 mg d'**Ex3a** ( $t_r$  = 7,48 min) et 20 mg d'**Ex3b** ( $t_r$  = 9,71 min).

ES :  $m/z$  = 497 (M-H) $^+$ .

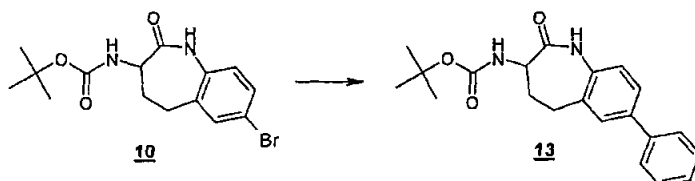
**Ex3**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : (un mélange 70% - 30%  
 10 d'isomères) 0,95 (s, 6,3 H) ; 0,96 (s, 2,7H) ; 2,09 (m, 1H) ; 2,31 (m, 1H) ; de 2,65 à 2,73 (m, 2H) ; de 3,19 à 3,33 (m masqué, 1H) ; 3,22 (s, 2,1H) ; 3,29 (s, 0,9H) ; 3,52 (m, 1H) ; 3,66 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 0,3H) ; 3,68 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 0,7H) ; 3,94 (m, 1H) ; de 4,16 à 4,41 (m, 3H) ; 4,55 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H) ; 5,28 (dd,  $J$  = 7,0 et 16,0 Hz, 0,3H) ; 5,30 (dd,  $J$  = 7,0 et 16,0 Hz, 0,7H) ; 5,61 (d  $J$  = 16,0  
 15 Hz, 0,3H) ; 5,63 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 0,7H) ; 6,97 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H) ; 7,46 (dd,  $J$  = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,54 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H) ; 8,04 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H) ; 9,91 (s, 0,3H) ; 9,95 (s, 0,7H) .

**Ex3a**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 0,96 (s, 9H) ; 2,07 (m, 1H) ; 2,30 (m, 1H) ; 2,70 (m, 2H) ; 3,22 (s, 3H) ; de 3,27 à 3,35 (m masqué, 1H) ;  
 20 3,51 (m, 1H) ; 3,67 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; 4,19 (m, 1H) ; 4,29 (m, 2H) ; 4,54 (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) ; 6,97 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H) ; 7,45 (dd,  $J$  = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,54 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H) ; 8,02 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H) ; 9,90 (s, 1H).

**Ex4**: N-(7-phenyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-(E)-  
 25 (2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide et  
**Ex4a & Ex4b**



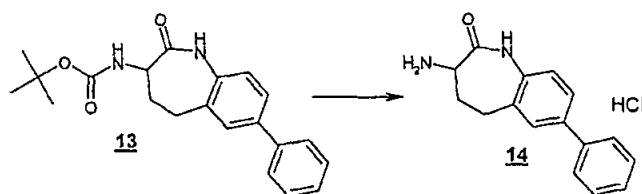
Etape 1: Préparation du (7-phenyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**13**)



Dans un ballon de 100 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant  
 5 22 mL d'eau, 6,5 mL de dioxane et 1,08 g de **10** (3,04 mmol), on introduit 371 mg d'acide phenylboronique (3,04 mmol), 62 mg de chlorure de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium (C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>4</sub>FeP<sub>2</sub>Pd, PM 816,65, 0,025 mmol) et 3,96 g de carbonate de Césium (12,16 mmol). On chauffe à 100°C le milieu sous agitation pendant 1 h. On filtre le milieu sur célite, lave  
 10 avec 10 mL de dioxane, 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 10 mL de MeOH. Le filtrat est concentré sous vide. On ajoute ensuite 25 ml d'AcOEt et lave avec 2 fois 25 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporé à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (50 g) en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (*en gradient MeOH : 1 à 10%*). On recueille 350 mg de produit attendu **13** (solide blanc).  
 15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,34 (s, 9H) ; 2,09 (m, 1H) ; 2,25 (m, 1H) ; de 2,63 à 2,79 (m, 2H) ; 3,94 (m, 1H) ; 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,56 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,58 (s large, 1H) ; 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 9,77 (s, 1H) .  
 20

Etape 2: Préparation du chlorhydrate de 3-amino-7-phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazapin-2-one (**14**)

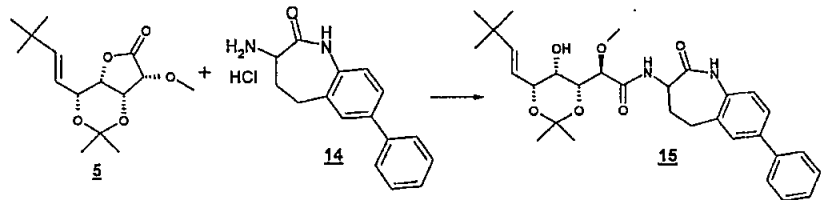


On reprend 0,35 g de **13** (0,99 mmol) dans un ballon de 20 mL et on ajoute 5  
 25 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 5h à TA sous argon. Il se forme un précipité que l'on essore et

lave avec 5 mL de dioxane puis 5 mL d'éther isopropylique: Après séchage, on obtient 0,23 g d'amine **14** sous forme de chlorhydrate.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 2,18 (m, 1H) ; 2,55 (m partiellement masqué, 1H) ; de 2,74 à 2,90 (m, 2H) ; 3,76 (dd, J = 8,5 et 12,0 Hz, 1H) ;  
 5 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ;  
 7,60 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; de 7,64 à 7,69 (m, 3H) ; 8,19 (s large, 3H) ;  
 10,35 (s, 1H) .

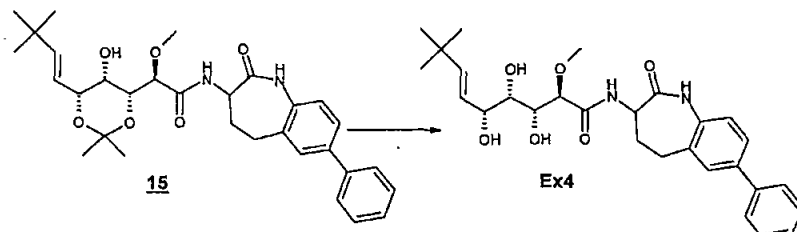
Etape 3: Préparation du (R)-N-(7-phenyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-diméthyl-but-1-ényl)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxinan-4-yl]-2-méthoxy-acétamide (**15**)  
 10



On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **5** (352 µmol), 203 mg de **14** (0,70 mmol), 146 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,77 mmol) dans 2 mL de THF. On  
 15 maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On évapore à sec puis purifie par chromatographie sur une cartouche de silice (20g) en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (*en gradient MeOH : 1 à 10%*). On recueille 150 mg de produit attendu **15**.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): (un mélange 60% - 40% d'isomères):  
 20 0,99 (s, 9H) ; 1,23 (s, 1,2H) ; 1,25 (s, 1,8H) ; 1,28 (s, 1,2H) ; 1,30 (s, 1,8H) ;  
 2,11 (m, 1H) ; 2,32 (m, 1H) ; 2,78 (m, 2H) ; de 3,22 à 3,35 (m masqué, 1H) ;  
 3,25 (s, 1,8H) ; 3,27 (s, 1,2H) ; 3,74 (d, J = 8,5 Hz, 0,6H) ; 3,77 (d, J = 8,5 Hz,  
 0,4H) ; 3,91 (d large, J = 8,5 Hz, 0,4H) ; 3,96 (d large, J = 8,5 Hz, 0,6H) ; de  
 4,20 à 4,44 (m, 3H) ; 5,44 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,68 (d, J = 16,0 Hz,  
 25 1H) ; 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,46 (t, J = 7,5 Hz,  
 2H) ; 7,57 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,62 (s large, 1H) ; 7,67 (d, J = 7,5 Hz,  
 2H) ; 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 0,6H) ; 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 0,4H) ; 9,87 (s, 0,4H) ;  
 9,92 (s, 0,6H).

Etape 4: Préparation du N-(7-phenyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex4**) et **Ex4a** & **Ex4b**



- 5 Dans un ballon de 20mL, on introduit 150 mg de **15** (280  $\mu$ mol) dans 1,4 mL de THF et 2,78 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 4 h à TA. On neutralise le milieu avec NaOH (1N) jusqu'à pH 7, et extrait avec 2 fois 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et évaporées à sec. Le brut est
- 10 chromatographié sur une cartouche de silice (10 g) avec un éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (*en gradient MeOH 1 à 10%*). On recueille 85 mg de produit attendu **Ex4**. 58 mg d'**Ex4** est séparé par HPLC chiral préparative (Chirapad AD-H 5  $\mu$ m 250 x 4.6 mm, débit 1 mL/min, phase mobile : Heptane 70%-EtOH 30%, TEA 0,1%), pour donner 16 mg d'**Ex4a** ( $t_r$  = 13,42 min) et 40 mg
- 15 d'**Ex4b** ( $t_r$  = 18,96 min).

ES : 497  $\text{MH}^+$ .

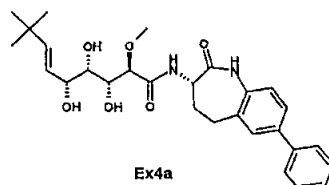
- Ex4**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ (ppm): (un mélange 70% - 30% d'isomères) 0,95 (s, 2,7H) ; 0,99 (s, 6,3H) ; 2,11 (m, 1H) ; 2,35 (m, 1H) ; 2,79 (m, 2H) ; 3,23 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,35 (m masqué, 1H) ; 3,53 (m, 1H) ; 3,68 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 0,3H) ; 3,70 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 0,7H) ; 3,95 (m, 1H) ; de 4,22 à 4,33 (m, 2,3H) ; 4,41 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 0,7H) ; 4,55 (m, 1H) ; 5,30 (m, 1H) ; 5,61 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 0,3H) ; 5,63 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 0,7H) ; 7,10 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H) ; 7,46 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2H) ; 7,57 (dd,  $J$  = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,62 (s large, 1H) ; 7,67 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H) ; 8,04 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H) ;
- 20 9,93 (s, 0,3H) ; 9,99 (s, 0,7H) .

**Ex4a** : RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 2,10 (m, 1H) ; 2,37 (m, 1H) ; 2,79 (m, 2H) ; 3,24 (s, 3H) ; de 3,27 à 3,33 (m masqué, 1H) ; 3,51 (m, 1H) ; 3,68 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; de 4,22 à 4,32 (m,

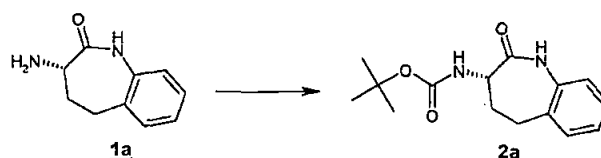
25

3H) ; 4,54 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H) ; 5,29 (dd,  $J = 7,0$  et  $16,0$  Hz, 1H) ; 5,61 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H) ; 7,10 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H) ; 7,35 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H) ; 7,46 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H) ; 7,56 (dd,  $J = 2,0$  et  $8,0$  Hz, 1H) ; 7,62 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H) ; 7,67 (m, 2H) ; 8,02 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H) ; 9,93 (s, 1H) .

- 5 **Ex4a:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*S*)-2-oxo-7-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-3-yl]non-6-énamide



Etape 1: Préparation du [(3*S*)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**2a**)



10

Dans un ballon de 2 L contenant 20,0 g de **1a** (113,5 mmol) ((*s*)-3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazépin-2-one, préparé selon les modes opératoires décrites dans J. Org. Chem. 1997, 62, 8271), et 500 mL de  $\text{CHCl}_3$ , on additionne à 0°C, 16 mL de TEA (113,5 mmol), une solution de 24,77g de  $\text{tBoc}_2\text{O}$  (113,5 mmol) dans le 500 mL de  $\text{CHCl}_3$ . On agite le milieu pendant 1 nuit. On lave le milieu rationnel avec 500 mL de HCl (0.5N) et 500 mL d'eau. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée à sec, on délite les solides avec 200 mL d'éther isopropylique. Après essorage, on obtient 30.02 g de **2a** (solide blanc cassé).

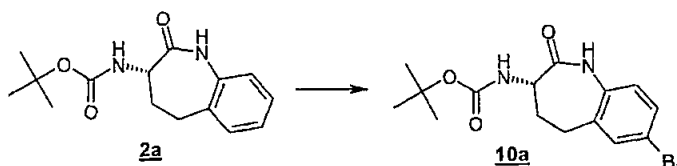
20

$[\alpha]_D$  : -229,0 +/- 2,5 ( $c=1,852$  mg/0,5 mL MeOH)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ (ppm): 1,33 (s, 9H) ; de 1,98 à 2,25 (m, 2H) ; de 2,59 à 2,71 (m, 2H) ; 3,89 (m, 1H) ; 6,90 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H) ; 7,00 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H) ; 7,11 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H) ; de 7,20 à 7,30 (m, 2H) ; 9,68 (s, 1H).

Etape 2: Préparation du [(3*S*)-7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**10a**)

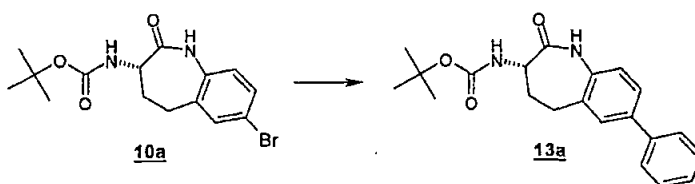
25



Dans un tricol de 2 L, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 1,5 L d'AcOEt et 8,47 g de **2a** (103,0 mmol), on introduit à TA 23,5 g de N-bromosuccinimide (136 mmol) en 4 fois pendant 3 jours. On laisse le milieu sous agitation une nuit supplémentaire, lave avec 500 mL de HCl (0,5N), 500 mL d'eau saturée en NaHCO<sub>3</sub> et 500 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 38 g de meringue marron. On purifie par chromatographie sur une cartouche de silice (600g) en éluant avec Heptane/AcOEt (70/30). On recueille 20,46 g de produit attendu **10a** (solide blanc).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,34 (s, 9H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,20 (m, 1H) ; de 2,56 à 2,73 (m, 2H) ; 3,87 (m, 1H) ; 6,97 (m, 2H) ; 7,45 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,75 (s, 1H).

Etape 3: Préparation du [(3S)-2-oxo-7-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**13a**)



Dans un ballon de 500 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 142 mL d'eau, 42 mL de dioxane et 7,0 g de **10a** (19,71 mmol), on introduit 2,643 g d'acide phenylboronique (21,68 mmol), 402 mg de chlorure de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium (C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>4</sub>FeP<sub>2</sub>Pd, PM 816,65, 0,493 mmol) et 25,69 g de carbonate de césium (78,84 mmol). On chauffe à 100°C le milieu sous agitation pendant 4 h. On concentre sous vide le dioxane, ajoute 100 mL d'eau distillée, puis extrait par 2x200 mL d'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporé à sec. On obtient 7 g d'un solide marron qui est cristallisé dans 55 mL de toluène à chaud. Après avoir laissé reposer pendant 1 nuit à TA, on essore les aiguilles, et lave

36

27

avec 5 mL de toluène, et 5 mL d'éther isopropylique. On obtient après séchage sous vide 5,63 g de produit attendu **13a**.

PF= 198,6 +/- 1°C

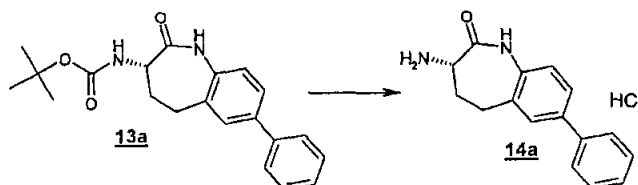
$[\alpha]_D$  : -157,0 +/- 2,1 (c=2,332 mg/0.5 mL MeOH)

5 MS : m/z = 353 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,34 (s, 9H) ; 2,09 (m, 1H) ; 2,25 (m, 1H) ; de 2,65 à 2,80 (m, 2H) ; 3,94 (m, 1H) ; 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,54 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,67 (d, J = 7,5 Hz,

10 2H) ; 9,76 (s, 1H).

Etape 3 Préparation du (3S)-3-amino-7-phényl-1,3,4,5-tétrahydro-2H-1-benzazépin-2-one chlorhydrate (**14a**)



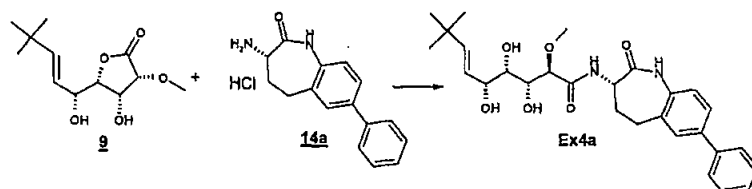
On reprend 5,63 g de **13a** (15,97 mmol) dans un ballon de 250 mL et on ajoute 140 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 4h à TA sous argon. Il se forme un précipité que l'on essore et lave avec 5 mL de dioxane puis 5 mL d'éther isopropylique. Après séchage, on obtient 5,7 g d'amine **14a** sous forme de chlorhydrate.

PF=198,6 +/- 1°C

20  $[\alpha]_D$  : -292,0 +/- 3,2 (c=1,894 mg/0.5 mL MeOH)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 2,19 (m, 1H) ; 2,57 (m, 1H) ; de 2,72 à 2,91 (m, 2H) ; 3,78 (m, 1H) ; 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,60 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,69 (m, 3H) ; 8,29 (s large, 3H) ; 10,35 (s, 1H).

25 Etape 4: Préparation du (2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-N-[(3S)-2-oxo-7-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]non-6-énamide (**Ex4a**)



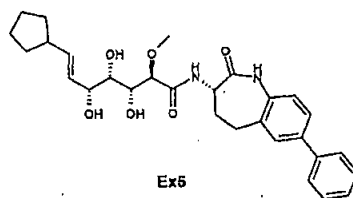
On introduit successivement dans un ballon de 150 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 2,3 g de **9** (9,42 mmol), 2,72 g de **14a** (9,42 mmol), 3,63 g de 2-éthylhexanoate de sodium (21,84 mmol) dans 50,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 48 h. On évapore directement le milieu réactionnel à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (300g, éluant AcOEt), on obtient 3,7 g d'un solide blanc qui est repurifié sur une cartouche de silice (240g, éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH - *en gradient MeOH* : 1 à 5%). On recueille 3,23 g de produit attendu **Ex4a** (solide blanc).

10  $[\alpha]_D$  : -54,6 +/- 0,9 (c=2,989 mg/0.5 mL MeOH)

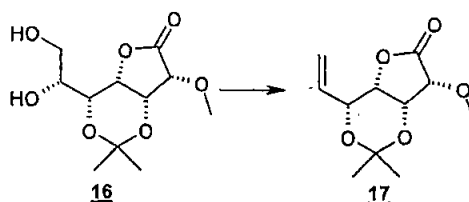
MS : m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 0,95 (s, 9H) ; 2,11 (m, 1H) ; 2,38 (m, 1H) ; 2,79 (m, 2H) ; 3,24 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; 3,52 (m, 1H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; de 4,20 à 4,32 (m, 3H) ; 4,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 5,30 (dd, J = 7,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,57 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,92 (s, 1H).

20 **Ex5**: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-2-oxo-7-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-3-yl]hept-6-énamide



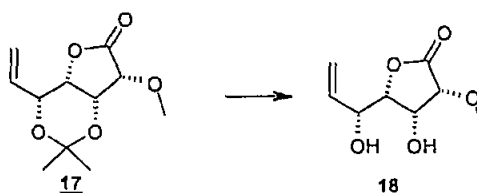
Etape 1: Préparation du (4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-7-méthoxy-2,2-diméthyl-4-vinyltétrahydro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-one (**17**)



Dans un ballon de 4000 mL, équipé d'une agitation mécanique, on charge sous azote 178,2 g de  $\text{PPh}_3$  (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 **16** (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  $\text{NaHCO}_3$  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/ $\text{H}_2\text{O}$  est concentré partiellement à l'évaporateur rotatif à une température inférieure à 35°C. Le concentrat aqueux est saturé avec NaCl et extrait avec 1500ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée à sec. Le résidu est repris dans 2000 mL d'un mélange  $\text{H}_2\text{O}$ /Acétone (75/25), les insolubles sont filtrés, et rincés avec le mélange  $\text{H}_2\text{O}$ /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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000 mL, 500 mL, et 250 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et évaporées à sec pour donner 60 g de produit brut, qui est dissout dans 250 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On ajoute ensuite dans la solution 30 g de silice. Après agitation pendant 15 min, on filtre la silice, rince 2 fois avec de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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 **17** (solide blanc)

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 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).

Etape 2: Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-[(1*R*)-1-hydroxyprop-2-én-1-yl]-3-méthoxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**18**)

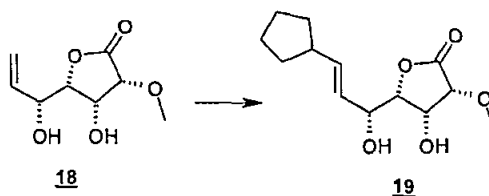


Dans un ballon de 100 mL contenant 1,0 g de **17** (4,38 mmol), 10 mL d'eau et 14 mL de THF, on ajoute à 0°C goutte à goutte 10 mL de TFA. On laisse le milieu revenir à TA et agite pendant 1 nuit. On concentre ensuite le milieu à pression réduite à TA et ajoute 50 mL d'eau, congèle et lyophilise. Le lyophilisat est empâté dans de l'heptane en présence d'un minimum de méthanol, après évaporation des solvants, on obtient 778 mg de **18** attendu (solide blanc).

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

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 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).

Etape 3: Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-cyclopentyl-1-hydroxyprop-2-én-1-yl]-4-hydroxy-3-méthoxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**19**)



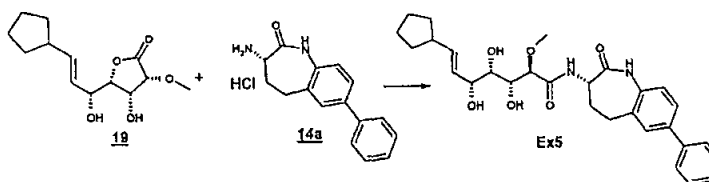
Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) de **18**, 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 726  $\mu\text{L}$  (5,3 mmol) de vinylcyclopentane puis 90,2 mg (106  $\mu\text{mol}$ ) de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C au micro-ondes. Le solvant est 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 **19** (76,3 mg, R<sub>f</sub> = 0.35 dans les conditions d'élution utilisées) est obtenu sous forme d'un solide marron.

MS : m/z = 279 [M+Na]<sup>+</sup>, 257 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 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)

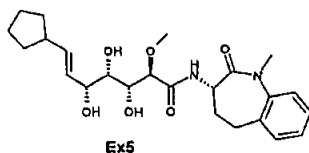
- Etape 4: Préparation du (2R,3R,4S,5R,6E)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-[(3S)-2-oxo-7-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex5**)



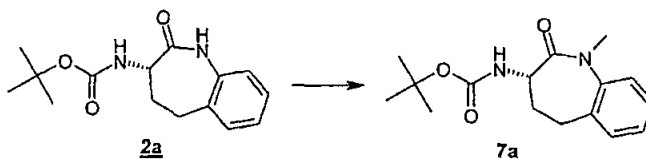
- On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **19** (0,39 mmol), 112,6 mg de **14a** (0,39 mmol), 162 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,98 mmol) dans 2,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On évapore directement le milieu réactionnel à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (12g, éluant AcOEt), on obtient 92 mg de produit attendu **Ex5** (solide blanc).

- 20 ES: m/z = 531 MNa<sup>+</sup>; m/z = 509 MH<sup>+</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): De 1,13 à 1,73 (m, 8H) ; 2,11 (m, 1H) ; de 2,29 à 2,45 (m, 2H) ; de 2,70 à 2,85 (m, 2H) ; 3,23 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; de 4,19 à 4,38 (m, 3H) ; 4,52 (s large, 1H) ; 5,36 (dd, J = 7,5 et 16,0 Hz, 1H) ;  
 25 5,58 (dd, J = 8,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,58 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,62 (s large, 1H) ; 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,92 (s, 1H).

**Ex6:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*-1-méthyl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-3-yl)]hept-6-énamide



Etape 1: Préparation du [(3*S*)-1-méthyl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**7a**)

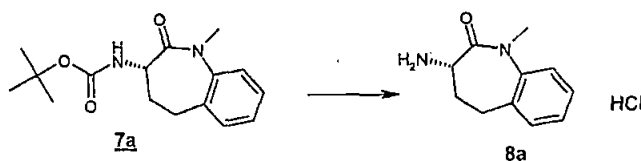


Dans un ballon de 500 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 260 mL de THF et 6,2 g de **2a** (22,44 mmol), on introduit à TA 0,898 mg d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (22,44 mmol). On agite le milieu pendant 1 h, et puis ajoute 3,823 g (26,94 mmol) d'iodure de méthyle. On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit, on ajoute 500 mL d'AcOEt, lave 2 fois la phase organique avec 500 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 6,85 g de produit brut. Après chromatographie sur une cartouche de silice (250 g, éluant Heptane/AcOEt- *en gradient* AcOEt : 10 à 50%). On obtient 4,47 g de produit **7a** (solide blanc).

PF= 133,2 +/- 1°C

[α]<sub>D</sub> : -204,8 +/- 2,2 (c=2,484 mg/0.5 mL MeOH)

Etape 2: Préparation du (3*S*)-3-amino-1-méthyl-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-1-benzazépin-2-one chlorhydrate (**8a**)



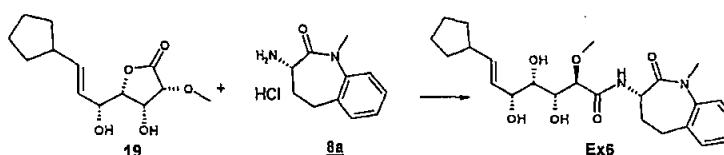
On reprend 4,36 g de **7a** (15,01 mmol) dans un ballon de 250 mL et on ajoute 110 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite pendant 4h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on délite le solide avec 25 mL d'éther isopropylique, et essore sur fritté. On obtient après

séchage 3,1 g d'amine **8a** sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

PF= 221,7 +/- 1°C

$[\alpha]_D$  : -257,1 +/- 2,8 (c=2,696 mg/0.5 mL MeOH)

- 5 Etape 3: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-1-méthyl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex6**)



- On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **19** (0,39 mmol), 88,42 mg de **8a** (0,39 mmol), 162 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 évapore directement le milieu réactionnel à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (12g, éluant AcOEt), on obtient 60 mg de produit attendu **Ex6** (solide blanc).

ES :  $m/z$  = 447  $MH^+$ .

- RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 1,21 (m, 2H) ; de 1,41 à 1,73 (m, 6H) ; 2,03 (m, 1H) ; 2,20 (m, 1H) ; 2,37 (m, 1H) ; de 2,60 à 2,75 (m, 2H) ; 3,21 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,35 (m masqué, 1H) ; 3,30 (s, 3H) ; 3,48 (m, 1H) ; 3,66 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 4,29 (m, 2H) ; 4,53 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1H) ; 5,35 (dd,  $J$  = 7,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,57 (dd,  $J$  = 8,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 7,23 (m, 1H) ; 7,31 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H) ; 7,39 (m, 2H) ; 8,04 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 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 4a (Papp single point =  $48 \cdot 10^{-7}$  cm.sec $^{-1}$ ) est meilleur que celui du produit de l'exemple 22a (Papp single point =  $6 \cdot 10^{-7}$  cm.sec $^{-1}$ ) 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  
5 20 µL de produit à tester, à différentes concentrations, et 10 µL de Thymidine [methyl-14C] (100 µCi/ml – activité spécifique 47.90 mCi/mmol; NEN Technologies référence NEC568 batch 3550-001) sont ajoutés, puis les cellules sont incubées à 37°C et 5% de CO<sub>2</sub>.

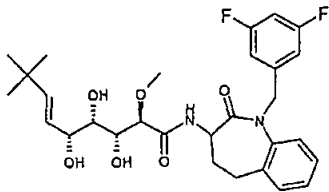
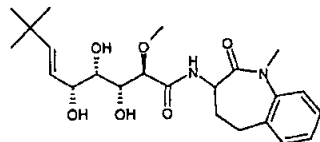
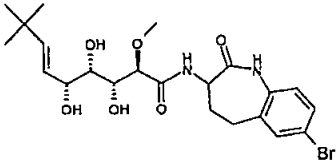
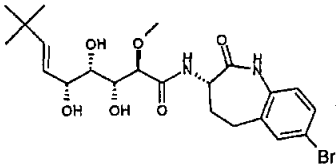
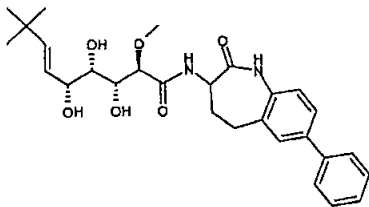
10 Milieu utilisé pour la culture de cellules HCT116 : milieu DMEM 2 mM L-glutamine, 200 UI/ml pénicilline, 200 µg/ml streptomycine and 10% (V/V) Sérum de veau foetal (Life Technologies).

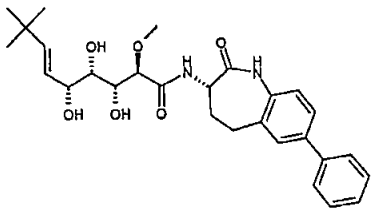
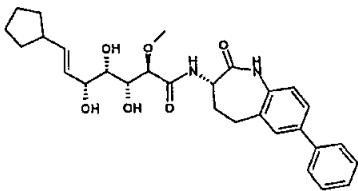
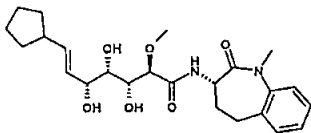
Après 96 heures, l'incorporation de <sup>14</sup>C-thymidine est comptée dans un compteur à scintillation liquide 1450 Microbeta Wallac Trilux. Les résultats R sont exprimés en cpm (coups par minute) et convertis en pourcentage  
15 d'inhibition de croissance GI% en faisant premièrement la soustraction de la moyenne du nombre de cpm des puits sans cellules B et en divisant ensuite par le nombre de cpm des puits des cellules non traitées C comprenant 20µL de milieu de dilution du produit contenant 1% d'éthanol. (GI % = (R - B) x 100 / C %).

20 Les valeurs d'IC<sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> sur les cellules HCT116  
25 généralement inférieure à 30µM et de préférence inférieure à 100nM. Par exemple, le produit de l'exemple 1 a une IC<sub>50</sub> de 14 nM et le produit de l'exemple 3 a une IC<sub>50</sub> de 58 nM. Le produit de l'exemple 2 a une IC<sub>50</sub> de 15 nM, le produit de l'exemple 3a a une IC<sub>50</sub> de 32 nM, le produit de l'exemple 4 a une IC<sub>50</sub> de 75 nM et le produit de l'exemple 4a a une IC<sub>50</sub> de 14 nM.

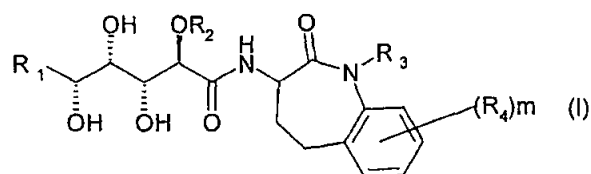
- Tableau 1 -

| Exemple | Structure                                                                            |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Ex1     |    |
| Ex2     |    |
| Ex3     |   |
| Ex3a    |  |
| Ex4     |  |

|      |                                                                                    |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Ex4a |  |
| Ex5  |  |
| Ex6  |   |

REVENDICATIONS

1. Produit de formule générale (I) suivante :



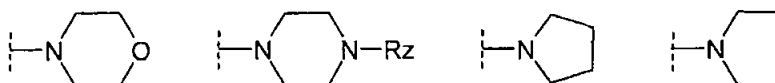
dans laquelle :

- 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
- 15 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;
- 20 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,  $N(R_5)_2$ ,  $NO_2$ , 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 phényle, 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)  $R_5$  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 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 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 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 et  $R_3$  est H, alors  $m$  est différent de 0.

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)  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ .
4. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R_1$  est choisi  
5 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.
6. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en  
10 ce que  $R_3$  est indépendamment choisi parmi : un groupe méthyle ou un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle.
7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que  $R_3$  est H.
8. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en  
15 ce que  $R_4$  est indépendamment choisi parmi: F, Cl, Br, phényle, pyridinyle.
9. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que  $m$  est 0.
10. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en  
20 ce qu'il est choisi parmi:  
N-[1-(3,5-difluoro-benzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide ;  
N-[1-méthyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]-((E)-  
25 (2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide ;  
N-((3S)-7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-((E)-  
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide ;

N-((3S)-7-phenyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl)-(E)-  
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide.

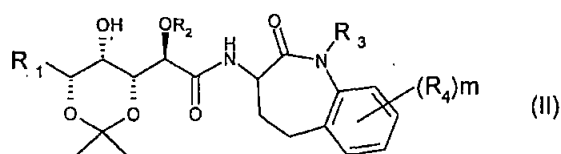
11. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi:
- 5 (2R,3R,4S,5R,6E)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-[(3S)-1-méthyl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]hept-6-énamide ;  
(2R,3R,4S,5R,6E)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-[(3S)-2-oxo-7-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1-benzazépin-3-yl]hept-6-énamide.
12. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes,
- 10 caractérisé en ce qu'il est sous forme :
- a) non chirale, ou
  - b) racémique, ou
  - c) enrichie en un stéréo-isomère, ou
  - d) enrichie en un énantiomère ;
- 15 et en ce qu'il est éventuellement salifié.
13. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, 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).
- 20 14. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce produit, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 25 15. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour la fabrication d'un médicament utile pour prévenir ou traiter un état pathologique.

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

17. Procédé de préparation des produits de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 12, ou (I'), caractérisé en ce qu'un produit de

5

formule générale (II) :



(II)

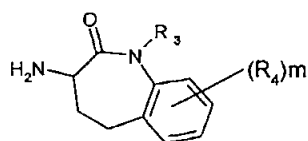
, dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>

et m sont tels que définis précédemment, subit une hydrolyse pour obtenir un produit de formule générale (I) ou (I').

18. Procédé de préparation, selon la revendication 17, d'un produit de

10

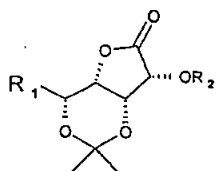
formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 12, ou (I'), caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule générale (III) :



(III)

, dans lequel R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et m sont tels que

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



(IV)

, dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis

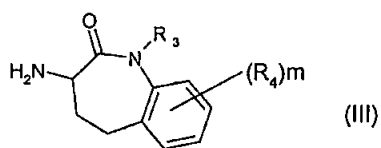
15

précédemment, pour obtenir un produit de formule générale (II).

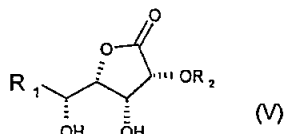
19. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 12, ou (I'), caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule générale (III) :

51

42

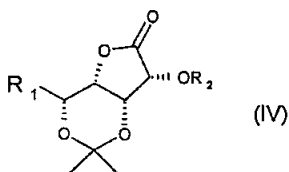


, dans lequel  $R_3$ ,  $R_4$  et  $m$  sont tels que définis précédemment, et un produit de formule générale (V) :



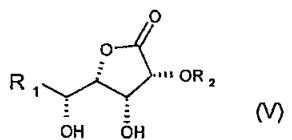
, dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment, pour obtenir un produit de formule générale (I) ou (I').

- 5 20. Procédé de préparation, selon la revendication 19, d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 11, ou (I'), caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (IV) :



, dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment, subit une hydrolyse pour obtenir un produit formule générale (V) :

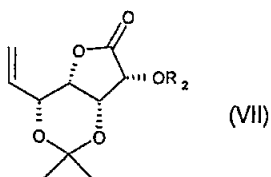
10



, dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment.

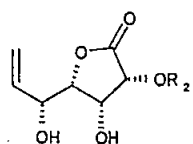
21. Procédé de préparation, selon la revendication 19, d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 12, ou (I'), caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (VII) :

15



, dans lequel  $R_2$  est tel que défini précédemment,

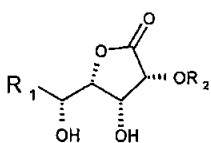
subit une hydrolyse afin d'obtenir un produit de formule générale (VI) :



(VI)

, dans lequel  $R_2$  est tel que défini précédemment,

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



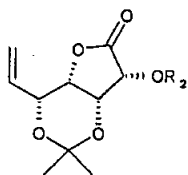
(V)

5

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

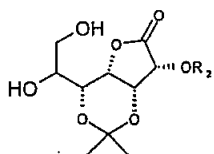
22. Procédé de préparation, selon la revendication 21, d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 12, ou (I'), caractérisé en ce qu'un produit de formule (VII) :

10



(VII)

, dans lequel  $R_2$  est tel que défini précédemment, est obtenu par double déshydratation d'un produit de formule générale (VIII) :



(VIII)

, dans lequel  $R_2$  est tel que défini précédemment.

15 23. Produits de formule générale (I') et (II) tels que définis dans les revendications 17 à 22, 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 et  $R_3$  est H et m est 0.

24. Produits de formule générale (III), caractérisé en ce que  $R_3$  est H, méthyle ou (3,5-difluorophényl)-méthyle et  $R_4$  est un atome de brome, ou un phényle ou bien  $m$  a pour valeur 0, à l'exception de ceux pour lesquels  $R_3$  est H et  $m$  a pour valeur 0.
- 5 25. Produits de formule générale (IV) et (V) caractérisés en ce que  $R_2$  est méthyle et  $R_1$  est -(E) -CH=CH-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>.
26. Produits de formule générale (VI) caractérisés en ce que  $R_2$  est méthyle.

2-ALCOXI-3,4,5-TRIHIDROXI-ALQUILAMIDA-BENZAZEPINAS, SU PRE-  
PARACIÓN, COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN

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

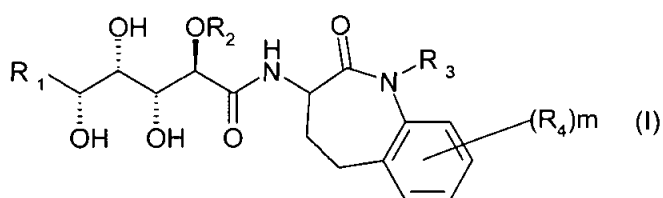
Más especialmente, y según un primer aspecto, la invención se refiere a 2-  
alcoxi-3,4,5-trihidroxi-alquilamida-benzazepinas útiles como agentes anticancerígenos.

En los documentos de patente US 6239127, US 20010044433 A1, WO  
10 01/85697, WO 00/29382, US 4831135, EP 687673 y US 2002128474 A1 se  
han descrito 2-metoxi-3,4,5-trihidroxi-alquilamidas. 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 propone resolver la presente invención es obtener nuevos  
productos que presentan una actividad anticancerígena. Además de mantener  
una actividad anticancerígena, algunos de estos nuevos productos pueden  
20 presentar igualmente propiedades ventajosas en relación con su actividad  
farmacológica, tal como su farmacocinética, biodisponibilidad, solubilidad,  
toxicidad, absorción o metabolismo.

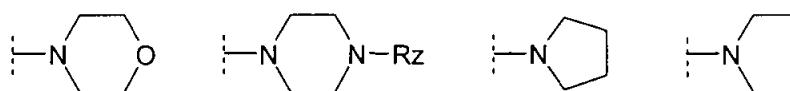
La presente invención tiene como objeto los productos que responden a la  
fórmula general (I) siguiente :



en la que:

- 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), heterocicilil-alquilo(C1-C12), heterocicilil-alquenilo(C2-C12), heterocicilil-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 opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos el grupo arilo de cada  $R_1$  ;
- 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), alcóxi(C1-C6)-alquilo(C1-C6) ;
- c)  $R_3$  se selecciona del grupo constituido por H,  $\text{COO}(R_5)$ ,  $\text{CONH}(R_5)$ ,  $\text{CO}(R_5)$ ,  $\text{O}(R_5)$ ,  $R_5$  ;
- d)  $R_4$  se selecciona independientemente del grupo constituido por F, Cl, Br,  $\text{N}(R_5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COO}(R_5)$ ,  $\text{CON}(R_5)_2$ ,  $\text{NHCO}(R_5)$ ,  $\text{NHCOO}(R_5)$ ,  $\text{OCONH}(R_5)$ ,  $\text{O}(R_5)$ ,  $R_5$  o bien, dos sustituyentes  $R_4$ , unidos a 2 carbonos adyacentes al fenilo, forman juntos un ciclo elegido entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o varios  $R_4$  ;
- e) m tiene por valor 0, 1, 2, 3, ó 4 ;

- f)  $R_5$  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 opcionalmente sustituido 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,  $COO(R_5)$ ,  $CONH(R_5)$ ,  $CON(R_5)_2$ ,  $CO(R_5)$ ,  $R_5$ , en el que cada  $R_5$  se selecciona independientemente entre alquilo(C1-C4), halógeno-alquilo(C1-C4), aril-alquilo(C1-C4), heteroaril-alquilo(C1-C4), en el que cada  $R_5$  está opcionalmente sustituido 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 y  $R_3$  es H, cuando m es diferente de 0.

- 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)  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_5\text{H}_9$ .

Según la invención,  $R_2$  es preferentemente metilo.

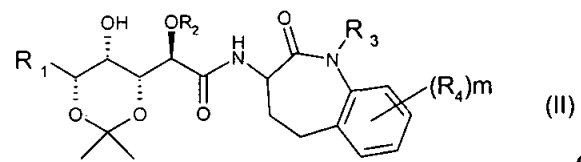
- Entre los objetos de la presente invención, un primer grupo se caracteriza por que  $R_3$  se selecciona independientemente entre : un grupo metilo o un grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo. Un segundo grupo se caracteriza por que  $R_3$  es H.

Entre los objetos de la presente invención, un tercer grupo se caracteriza por que  $R_4$  se selecciona independientemente entre : F, Cl, Br, fenilo, piridinilo. Un cuarto grupo se caracterizado por que m es 0.

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

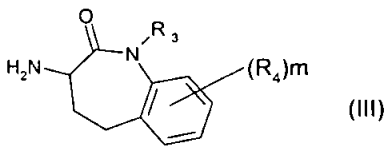
- Según otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos de preparación de los productos de fórmula general (I) o (I'). Los productos de fórmula general (I') son precursores, opcionalmente activos, de los productos de fórmula general (I). Los productos de fórmula general (I) se obtienen a partir de los productos de fórmula general (I') por los procedimientos descritos o por una o varias reacciones clásicas para el experto en la materia tal como por ejemplo una ciclopropanación, una oxidación o una separación quiral.

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

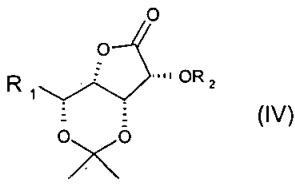


en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y m son tal como se han definido anteriormente.

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

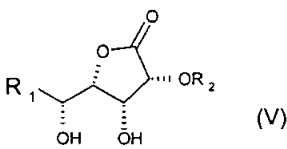


5 en el que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y m son tal como se han definido anteriormente, con un producto de fórmula general (IV) :



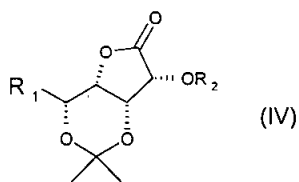
, en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> son tal como se han definido anteriormente.

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

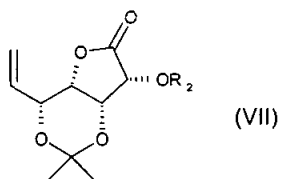


(V) , en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> son tal como se han definido anteriormente.

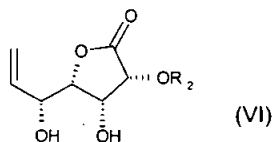
Los productos de fórmula general (V) pueden obtenerse por hidrólisis de un producto de fórmula general (IV) :



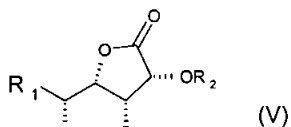
, en el que  $R_1$ ,  $R_2$  son tal como se han definido anteriormente. Los productos de fórmula general (V) para los que  $R_1$  representa  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'_1$  pueden obtenerse también por hidrólisis de un producto de fórmula general (VII) :



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

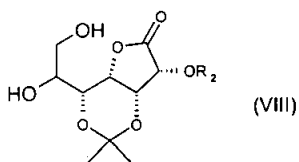


, en el que  $R_2$  es tal como se ha definido anteriormente, que sufre una metátesis con el fin de obtener un producto de fórmula general (V) :



10 , para los que  $R_1$  representa  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'_1$  y  $\text{R}'_1$  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  $R_2$  es tal como se ha definido anteriormente.

Los productos de fórmula general (I') y (II) tal como se ha definido anteriormente, con la excepción de aquellos para los que  $R_1$  es (E)  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $R_2$  es metilo y  $R_3$  es H y m es 0, son un objeto de la presente invención.

- 5 Los productos de fórmula general (III) para los que  $R_3$  es H, metilo o (3,5-difluorofenil)-metilo y  $R_4$  es un átomo de bromo, fenilo o bien m tiene por valor 0, con la excepción de aquellos para los que  $R_3$  es H y m tiene por valor 0, son un objeto de la presente invención.

- 10 Los productos de fórmula general (IV) y (V) para los que  $R_2$  es metilo y  $R_1$  es  $-(\text{E})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_5\text{H}_9$  son un objeto de la presente invención.

Los productos de fórmula general (VI) para los que  $R_2$  es metilo son un objeto de la presente invención. Los productos de fórmula general (VII) para los que  $R_2$  es metilo son un objeto de la presente invención.

- 15 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, o enriquecida en un estereoisómero, o enriquecida en un enantiómero; y opcionalmente pueden estar salificados. Se prefieren los productos para los  
20 que el carbono unido a la amina exocíclica es de configuración (S).

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

- Los productos de la presente invención pueden igualmente utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para prevenir o tratar un estado patológico en el que se hace 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  
25

en la artritis reumatoide, la osteoartritis y/o sus dolores asociados, las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la recto-colitis hemorrágica o la enfermedad de Crohn's, las patologías del ojo tales como la degenerescencia macular asociada a la edad, las retinopatías diabéticas, la inflamación crónica, la psoriasis.

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

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

Entre las composiciones sólidas se pueden citar polvos, cápsulas y comprimidos. Entre las formas orales también se pueden incluir las formas sólidas protegidas con respecto al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidas particularmente por soportes minerales como fosfatos y carbonatos, o soportes orgánicos como lactosa, celulosas, almidón o polímeros. Las formas líquidas están constituidas por 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 vía intravenosa.

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

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

- agentes alquilantes y principalmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucil, busulfán, tiotepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazina y hexametil-  
10 melamina
- los derivados del platino como, en particular, cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
- agentes antibióticos como, particularmente, bleomicina, mitomicina y dactinomicina
- 15 • los agentes antimicrotubulares como, en particular, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- las antraciclinas como, en particular, doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona y losoxantrona
- topoisomerasas de los grupos I y II tales como etoposida, teniposida, am-  
20 sacrina, irinotecan, topotecan y tomudex
- fluoropirimidinas tales como el 5-fluorouracilo, UFT, floxuridina
- análogos de citidina tales como 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina
- análogos de adenosina tales como la pentostatina, citarabina o fosfato de  
25 fludarabina

- metotrexato y ácido folínico
- las enzimas y diversos compuestos tales como L-asparaginasa, hidroxiu-  
rea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina así  
como las hormonas estrógenas, y andrógenas
- 5 • los agentes antivasculares tales como los derivados de la combretastatina,  
por ejemplo la CA4P, las chalconas o la colchicina, por ejemplo ZD6126, y  
sus profármacos.
- Los inhibidores de quinasas tales como ertonilib o imatinib
- Agentes bioterapéuticos como anticuerpos tales como rituximab, bevac-  
10 zumab, 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  
15 el médico en función de la enfermedad que haya que tratar.

### **Definiciones**

El termino "halógeno" hace referencia a un elemento elegido entre F, Cl, Br y  
I.

El termino « alquilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado satu-  
20 rado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los sustitu-  
yentes 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,  
25 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo son ejemplos de susti-  
tuyente alquilo.

El termino "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-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 alquileo.

El termino « 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. Los sustituyentes etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; y but-1-inilo son ejemplos de sustituyente alquinilo.

El termino « 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-tetrahidronaft-6-ilo son ejemplos de sustituyente arilo.

El termino « 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; oxadiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; piridilo; pirimidilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; bencimidazolilo; azaindolilo; quinoileilo; isoquinoleilo; carbazolilo; y acridilo son ejemplos de sustituyente heteroarilo.

El termino "heteroátomo" hace referencia aquí a un átomo al menos divalente, diferente del carbono. N; O; S y Se son ejemplos de heteroátomo.

El termino « 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;

lo; 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 termino "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. Con preferencia, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y contendrá 4 o 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos.

- 10 Con relación al fenilo fusionado, cuando m tiene por valor cero se entiende que se trata de un fenilo no sustituido (o sustituido con 4 átomos de hidrógeno), y cuando m tiene por valor 1, 2, 3 o 4, se entiende que 1, 2, 3 o 4 átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente R<sub>4</sub>.

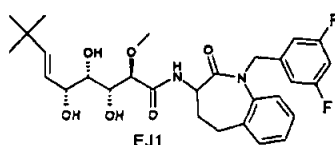
Las ventajas de la invención se ilustrarán más particularmente mediante los siguientes ejemplos:

15 Abreviaturas:

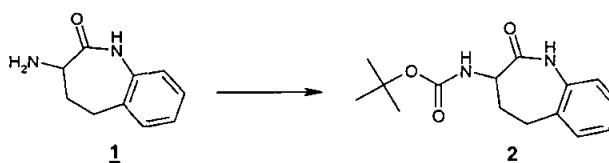
- Ac** acetato; **Bn** bencilo; **°C** grados Celsius; **cat.** catalizador; **CCF** cromatografía en capa fina; **CCP** cromatografía en columna preparativa; **cm** centímetros;  $\delta$  desplazamiento químico; **d** doblete; **dd** doblete de dobletes; **DMF** dimetilformamida; **DMSO-d<sup>6</sup>** dimetilsulfóxido deuterado; **dt** doblete de tripletes; **eq.** equivalentes; **ES+/-** electropulverización (modos positivo/negativo); **Et** etilo; **g** gramo; **h** horas; **Hz** hertzios; **CI<sub>50</sub>** constante de inhibición hasta 50% de actividad; **iPr** isopropilo; **d** días; **J** constante de acoplamiento; **LCMS** cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas; **m** multiplete; **Me** metilo; **mg** miligramos; **MHz** megahertzios; **ml** mililitros;  **$\mu$ L** microlitros; **mm** milímetros;  **$\mu$ m** micrómetros; **mmol** milimoles; **mn** minutos; **N** mol.L<sup>-1</sup>; **PF** punto de fusión; **Ph** fenilo; **ppm** partes por millón; **q** cuádruplete; **Rdto** rendimiento; **Rf** factor de retención; **RMN <sup>1</sup>H** resonancia magnética nuclear de protón; **s** singlete; **sa** singlete ancho; **t** triplete; **TA** temperatura ambiente; **tBu** terc-
- 20
- 25

butilo; **TFA** ácido trifluoroacético; **THF** tetrahidrofurano; **t<sub>R</sub>** tiempo de retención; **U.V.** ultravioleta; **V** volt.

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



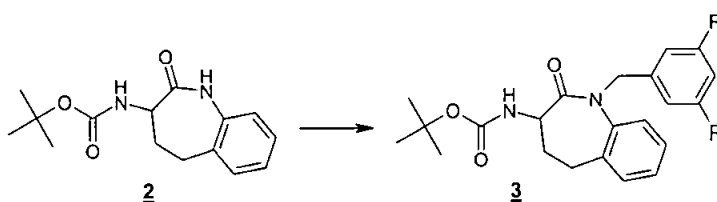
Etapa 1: Preparación de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)-  
carbamato de terc-butilo (**2**)



- 10 En un matraz de 250 ml que contiene 2,0 g de **1** (11,4 mmol) (3-amino-1,3,4,5,-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona, comercializado por Interchim), 1,15 ml de TEA (11,4 mmol) y 50 ml de CHCl<sub>3</sub>, se adiciona a 0°C una disolución de 2,48 g de tBoc<sub>2</sub>O (11,4 mmol) en los 50 ml de CHCl<sub>3</sub>. El medio se agita durante 2h a 0°C bajo argón. Se lava el medio de reacción con 10 ml de  
15 HCl (1N) y 100 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a sequedad, se obtienen 3,75 g de un sólido crema que se tritura en 20 ml de éter isopropílico. Después de filtrar con succión se obtienen 2,3 g de **2** (sólido blanco roto).

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 1,33 (s, 9H); 2,06 (m, 1H); 2,18 (m, 1H);  
20 1H); de 2,60 a 2,70 (m, 2H); 3,87 (m, 1H); 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,11 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,21 a 7,29 (m, 2H); 9,68 (s, 1H).

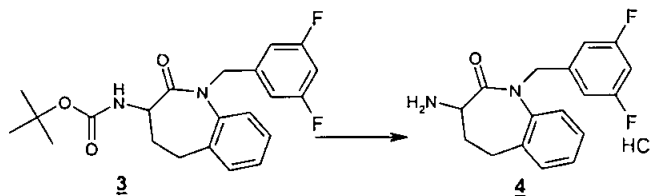
- Etapa 2: Preparación de [1-(3,5-difluoro-bencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]-  
25 carbamato de terc-butilo (**3**)



En un matraz de 100 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 20 ml de THF y 0,5 g de **2** (1,81 mmol), se introducen a TA 72 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (1,81 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 0,75 g (3,62 mmol) de bromuro de 3,5-difluorobencilo. Se deja el medio con agitación a TA durante una noche. Se añaden 50 ml de AcOEt, se lava la fase orgánica con 50 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtiene 1 g de un sólido blanco. Después de trituración con 20 ml de éter isopropílico y filtrado con succión, se obtienen 0,62 g de producto **3** (sólido blanco).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 1,35 (s, 9H); 2,10 (m, 2H); 2,52 (m parcialmente enmascarado, 1H); 2,61 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,92 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,10 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,96 (m, 2H); 7,09 (tt, J = 2,5 y 9,5 Hz, 1H); de 7,17 a 7,22 (m, 3H); de 7,25 a 7,34 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de hidrocloreto de 3-amino-1-(3,5-difluoro-bencil)-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (**4**)

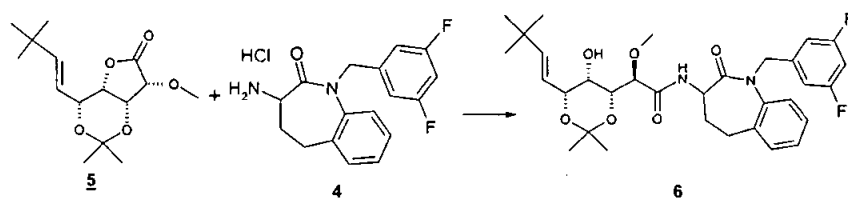


Se ponen 0,62 g de **3** (1,54 mmol) en un matraz de 25 ml y se añaden 10 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita durante 5h a TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente, se obtienen 0,46 g de amina **4** en forma de hidrocloreto que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2,16 (m, 1H); 2,43 (m, 1H); 2,57 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 3,76 (dd,  $J = 7,5$  y  $11,5$  Hz, 1H); 5,04 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H); 5,12 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,14 (tt,  $J = 2,5$  y  $9,5$  Hz, 1H); de 7,22 a 7,40 (m, 4H); 8,31 (s ancho, 3H).

5

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

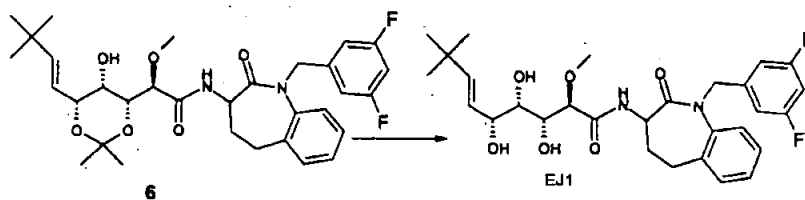


- 10 Se introducen sucesivamente en un tubo Wheaton, con agitación y en atmósfera de argón, 100 mg de **5** (352  $\mu\text{mol}$ ) (que puede prepararse según los modos de operación descritos en Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865), 239 mg de **4** (0,70 mmol), 146 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,77 mmol) en 2 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden
- 15 3 ml de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 3 ml de una solución de HCl (1N), y después con 3 ml de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  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
- 20 450 mg de un aceite incoloro que se cromatografía sobre un cartucho de sílice (20g, eluyente,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  en *gradiente MeOH 1 al 10%*). Se recogen 122 mg del producto esperado **6**.

- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): (una mezcla 50% - 50% de isómeros) 0,98 (s, 4,5H); 0,99 (s, 4,5H); 1,20 (s, 1,5H); 1,21 (s, 1,5H); 1,26 (s, 1,5H); 1,27 (s, 1,5H); 2,15 (m, 2H); 2,53 (m parcialmente enmascarado, 1H);
- 25 2,63 (m, 1H); 3,23 (s, 1,5H); 3,25 (m enmascarado, 1H); 3,26 (s, 1,5H); 3,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 0,5H); 3,80 (d,  $J = 8,5$  Hz, 0,5H); 3,91 (d ancho,  $J = 8,5$  Hz, 0,5H); 3,96 (d ancho,  $J = 8,5$  Hz, 0,5H); de 4,20 a 4,42 (m, 3H); de 4,95 a 5,11 (m, 2H); 5,44 (dd desdoblado,  $J = 7,0$  y  $16,0$  Hz, 1H); 5,67 (d desdoblado,

do,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 6,94 (m, 2H); 7,10 (m, 1H); de 7,18 a 7,37 (m, 4H); 8,26 (d,  $J = 8,0$  Hz, 0,5H); 8,35 (d,  $J = 7,0$  Hz, 0,5H).

Etapa 5: Preparación de N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]-  
5 ((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej1**)

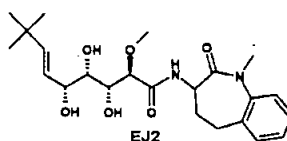


En un matraz de 10 ml, se mezclan 92 mg de **6** (157  $\mu$ mol) en 0,8 ml de THF y 1,57 ml de ácido clorhídrico 1N (1,57 mmol), con agitación y bajo argón. La  
10 agitación se mantiene 5 h a TA. Se forma un precipitado, que se filtra con succión sobre un vidrio fritado. Después de lavado con 0,5 ml THF a continuación 2 ml de éter isopropílico y secado a vacío, se obtienen 70 mg de **Ej1** (sólido blanco).

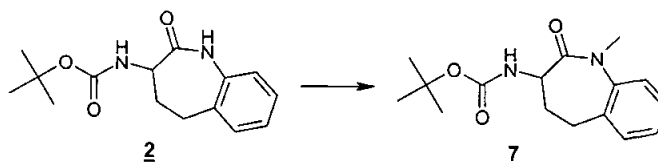
ES:  $m/z = 569$   $MNa^+$ .

15 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): (una mezcla 50% - 50% de isómeros) 0,94 (s, 4,5H); 0,95 (s, 4,5H); 2,18 (m, 2H); 2,53 (m parcialmente enmascarado, 1H); 2,63 (m, 1H); 3,22 (s, 1,5H); 3,24 (s, 1,5H); de 3,26 a 3,33 (m enmascarado, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); de 4,18 a 4,36 (m, 3H); 4,54 (d ancho,  $J = 4,5$  Hz, 1H); de 4,98 a 5,10 (m, 2H);  
20 5,28 (dd desdoblado,  $J = 7,0$  y 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 6,95 (m, 2H); 7,10 (tt,  $J = 2,5$  y 10,0 Hz, 1H); de 7,17 a 7,36 (m, 4H); 8,16 (d,  $J = 8,0$  Hz, 0,5H); 8,24 (d,  $J = 7,0$  Hz, 0,5H).

**Ej2:** N-[1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]-((E)-  
25 (2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



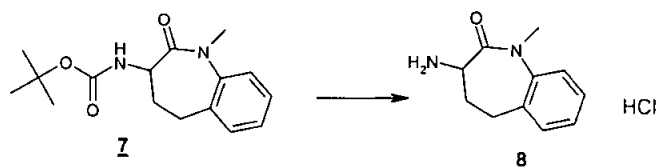
Etapa 1: Preparación de [1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]-carbamato de terc-butilo (**7**)



En un matraz de 100 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 50  
 5 ml de THF y 1,2 g de **2** (4,34 mmol), se introducen a TA 174 mg de hidruro  
 de sodio en suspensión al 60% en aceite (4,34 mmol). El medio se agita du-  
 rante 1h, y después se añaden 1,23 g (8,69 mmol) de yoduro de metilo. Se  
 deja el medio con agitación durante una noche, se añaden 50 ml de AcOEt,  
 se lava la fase orgánica con 100 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre  
 10 MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 1,3 g de un sólido  
 blanco. Después de cromatografía sobre un cartucho de sílice (40 g) (eluyen-  
 te CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH- en gradiente MeOH 1 al 10%). Se obtienen 0,66 g de pro-  
 ducto **7** (sólido blanco).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 1,33 (s, 9H); 2,05 (m, 2H); 2,62 (m,  
 15 2H); 3,26 (s, 3H); 3,86 (m, 1H); 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,28  
 (m, 1H); 7,36 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de hidrocloreuro de 3-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1-  
 benzazepin-2-ona (**8**)

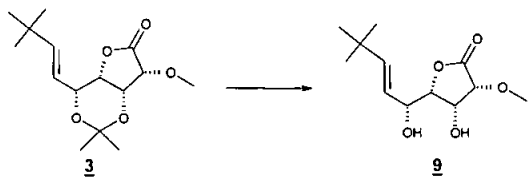


20 Se ponen 0,66 g de **7** (2,27 mmol) en un matraz de 50 ml y se añaden 15 ml  
 de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita durante 5h a  
 TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente, se obtienen 0,53 g de  
 amina **8** en forma de hidrocloreuro que se utiliza directamente en la etapa si-  
 25 guiente.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 2,12 (m, 1H); 2,45 (m parcialmente enmascarado, 1H); de 2,68 a 2,79 (m, 2H); 3,34 (s, 3H); 3,59 (dd, J = 7,5 y 11,5 Hz, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,35 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,40 (m, 2H); 8,38 (s ancho, 3H).

5

Etapla 3: Preparación de (3R,4R,5S)-4-hidroxi-5-((E)-(R)-1-hidroxi-4,4-dimetil-pent-2-enil)-3-metoxi-dihidro-furan-2-ona (**9**)



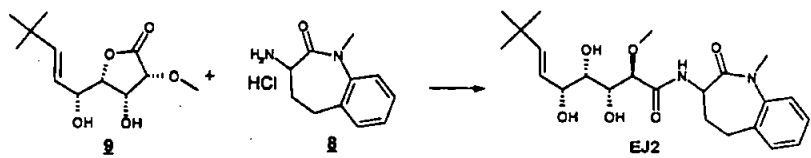
En un matraz de 250 ml que contiene 40 ml de agua y 3,6 g de **3** en suspen-  
 10 sión, se añaden 17 ml de TFA en 10 ml de agua. Se agita el medio durante 1,5h a TA. Se diluye en medio con 290 ml de agua, se congela, a continua- ción se liofiliza. Se obtienen 4 g de un aceite que se cristaliza en 20 ml de éter isopropílico a TA. Después de filtrar con succión, lavar con éter isopropí- lico y secar a vacío a 40°C, se obtienen 2,46 g del producto esperado **7** (cris-  
 15 tales blancos).

PF: 123 °C.

IC: m/z = 262 MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 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,  
 20 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): 3239; 2964; 2914; 1701; 1499; 1312; 1253; 1047 & 751 cm<sup>-1</sup>.

Etapla 4: Preparación de N-[1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej2**)  
 25

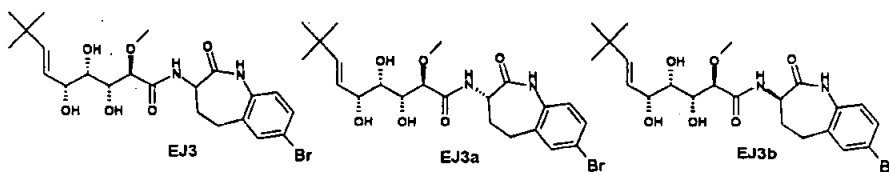


Se introduce sucesivamente en un tubo Wheaton, con agitación y en atmósfera de argón, 36 mg de **9** (147  $\mu$ mol), 66,8 mg de **8** (0,30 mmol), 61 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,37 mmol) en 1,0 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se evapora directamente el medio de reacción a sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (5g, eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  - en gradiente *MeOH 1 al 10%*). Se recogen 39 mg del producto esperado **Ej2**.

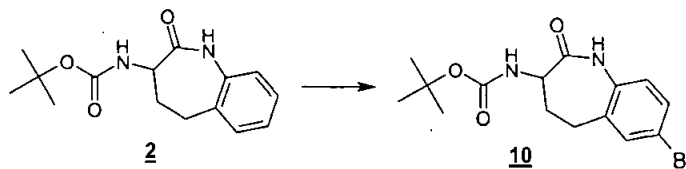
ES:  $m/z = 457 \text{ MNa}^+$ ;  $m/z = 435 \text{ MH}^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): (una mezcla 50% - 50% de isómeros) 0,95 (s, 4,5H); 0,96 (s, 4,5H); 2,06 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); de 2,60 a 2,75 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); de 3,25 a 3,35 (m enmascarado, 1H); 3,29 (s ancho, 3H); 3,51 (m ancho, 1H); 3,66 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 0,5H); 3,67 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 0,5H); 3,93 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); de 4,28 a 4,60 (m ancho, 3H); 5,28 (dd,  $J = 7,0$  y  $16,0 \text{ Hz}$ , 0,5H); 5,30 (dd,  $J = 7,0$  y  $16,0 \text{ Hz}$ , 0,5H); 5,61 (d,  $J = 16,0 \text{ Hz}$ , 0,5H); 5,63 (d,  $J = 16,0 \text{ Hz}$ , 0,5H); 7,22 (m, 1H); 7,31 (m, 1H); de 7,37 (m, 2H); 8,03 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 0,5H); 8,05 (d,  $J = 7,0 \text{ Hz}$ , 0,5H).

**Ej3:** N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida y **Ej3a** & **Ej3b**



Etapas 1: Preparación de (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**10**)

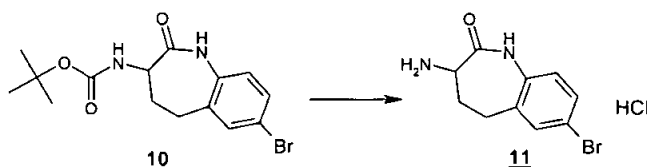


En un matraz de 100 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 40 ml de  $\text{AcOEt}$  y 0,5 mg de **2** (1,8 mmol), se introducen a TA 472 mg de N-

bromosuccinimida (2,65 mmol). Se deja el medio con agitación durante una noche, se lava con 40 ml de HCl (1N), 40 ml de agua saturada de NaHCO<sub>3</sub> y 40 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 1,3 g de un aceite que cristaliza en 10 ml de éter isopropílico. Después de filtrar con succión se obtienen 450 g de **10** (sólido blanco).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 1,34 (s, 9H); 2,05 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); de 2,58 a 2,72 (m, 2H); 3,86 (m, 1H); 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,44 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,7 (s, 1H).

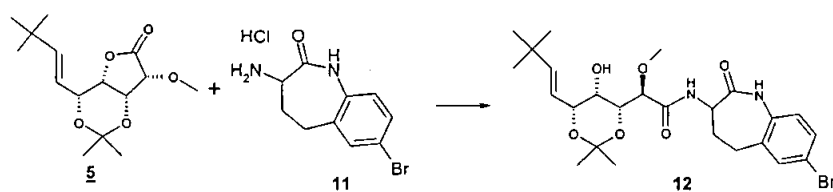
Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 3-amino-7-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (**11**)



Se ponen 0,45 g de **10** (1,27 mmol) en un matraz de 25 ml y se añaden 10 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita durante 5h a TA bajo argón. Se forma un precipitado, que se filtra sobre un vidrio fritado, se lava con 5 ml de dioxano, a continuación 5 ml de éter isopropílico. Se obtienen 0,38 g de amina **11** en forma de hidrocloreto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 2,12 (m, 1H); 2,51 (m parcialmente enmascarado, 1H); de 2,65 a 2,84 (m, 2H); 3,72 (dd, J = 8,0 y 11,5 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,48 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,25 (s, 3H); 10,35 (s, 1H).

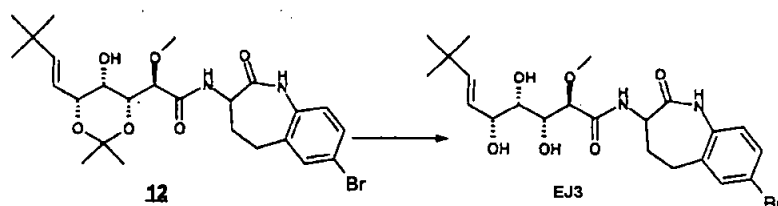
Etapa 3: Preparación de (R)-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**12**)



Se introducen sucesivamente en un tubo Wheaton, con agitación y en atmósfera de argón, 100 mg de **5** (352  $\mu$ mol), 205 mg de **11** (0,70 mmol), 146 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,77 mmol) en 2 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se evapora a sequedad, a continuación se purifica por cromatografía sobre un cartucho de sílice (20g) con un eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (en gradiente MeOH 1 al 10%). Se recogen 160 mg del producto esperado **12**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): (una mezcla 70% - 30% de isómeros) 0,99 (s, 9H) ; 1,23 (s, 0,9H); 1,25 (s, 2,1H); 1,28 (s, 0,9H); 1,29 (s, 2,1H); 2,08 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); de 2,65 a 2,76 (m, 2H); de 3,21 a 3,34 (m enmascarado, 1H); 3,24 (s, 2,1H); 3,26 (s, 0,9H); 3,73 (d,  $J = 8,5$  Hz, 0,7H); 3,78 (d,  $J = 8,5$  Hz, 0,3H); 3,90 (d ancho,  $J = 8,5$  Hz, 0,3H); 3,96 (d ancho,  $J = 8,5$  Hz, 0,7H); de 4,12 a 4,43 (m, 3H); 5,43 (dd,  $J = 7,0$  y 16,0 Hz, 0,3H); 5,44 (dd,  $J = 7,0$  y 16,0 Hz, 0,7H); 5,68 (d ancho,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 6,97 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,46 (dd,  $J = 2,5$  y 8,5 Hz, 1H); 7,54 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 8,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 0,7H); 8,15 (d,  $J = 7,5$  Hz, 0,3H); 9,85 (s, 0,3H); 9,89 (s, 0,7H).

Etapas 4: Preparación de N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej3**) y **Ej3a** & **Ej3b**



En un matraz de 25 ml, se introducen 150 mg de **12** (258  $\mu$ mol) en 1,4 ml de THF y 2,78 ml de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 4,5 h a TA. Se neutraliza el medio con NaOH (1N) hasta pH

7, y se extrae con 2 veces 3 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y después se filtran y evaporan hasta sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (10g), eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (en gradiente MeOH 1 al 10%). Se recogen 65 mg del producto esperado **Ej3**. 40 mg del **Ej3** se separan por HPLC quiral preparativa (Chirapad AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 x 4,6 mm, caudal 1 ml/min, fase móvil: Heptano 50%-EtOH 50%, TEA 0,1%), para dar 9 mg del **Ej3a** ( $t_r = 7,48$  min) y 20 mg del **Ej3b** ( $t_r = 9,71$  min).

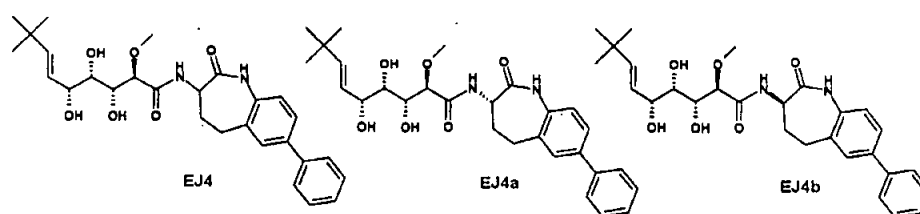
ES:  $m/z = 497$  (M-H) $^+$ .

**Ej3**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): (una mezcla 70% - 30% de isómeros) 0,95 (s, 6,3H); 0,96 (s, 2,7H); 2,09 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); de 2,65 a 2,73 (m, 2H); de 3,19 a 3,33 (m enmascarado, 1H); 3,22 (s, 2,1H); 3,29 (s, 0,9H); 3,52 (m, 1H); 3,66 (d,  $J = 8,0$  Hz, 0,3H); 3,68 (d,  $J = 7,5$  Hz, 0,7H); 3,94 (m, 1H); de 4,16 a 4,41 (m, 3H); 4,55 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 5,28 (dd,  $J = 7,0$  y 16,0 Hz, 0,3H); 5,30 (dd,  $J = 7,0$  y 16,0 Hz, 0,7H); 5,61 (d,  $J = 16,0$  Hz, 0,3H); 5,63 (d,  $J = 16,0$  Hz, 0,7H); 6,97 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,46 (dd,  $J = 2,5$  y 8,5 Hz, 1H); 7,54 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 8,04 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 9,91 (s, 0,3H); 9,95 (s, 0,7H).

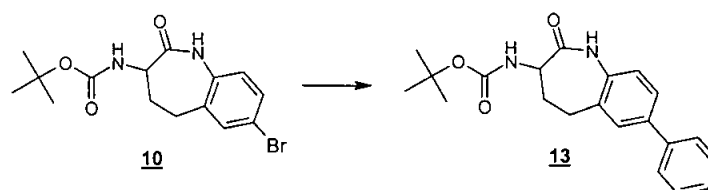
**Ej3a**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 0,96 (s, 9H); 2,07 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,70 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); de 3,27 a 3,35 (m enmascarado, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,67 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 4,54 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 5,29 (dd,  $J = 7,0$  y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 6,97 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,45 (dd,  $J = 2,5$  y 8,5 Hz, 1H); 7,54 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 8,02 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 9,90 (s, 1H).

25

**Ej4**: N-(7-fenil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida y **Ej4a** & **Ej4b**



Etapa 1: Preparación de (7-fenil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**13**)

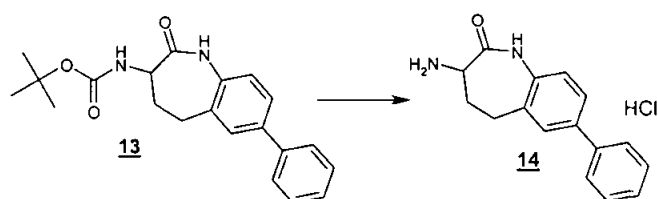


- 5 En un matraz de 100 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 22 ml de agua, 6,5 ml de dioxano y 1,08 g de **10** (3,04 mmol), se introducen 371 mg de ácido fenilborónico (3,04 mmol), 62 mg de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>4</sub>FeP<sub>2</sub>Pd, PM 816,65, 0,025 mmol) y 3,96 g de carbonato de cesio (12,16 mmol). Se calienta a 100°C el
- 10 medio con agitación durante 1 h. Se filtra el medio sobre celita, se lava con 10 ml de dioxano, 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 10 ml de MeOH. El filtrado se concentra a vacío. Se añaden a continuación 25 ml de AcOEt y se lava con 2 veces 25 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (50g), eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (*en gradiente MeOH 1 a 10%*). Se
- 15 recogen 350 g de producto esperado **13** (sólido blanco).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 1,34 (s, 9H); 2,09 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); de 2,63 a 2,79 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,56 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,58 (s ancho, 1H); 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 9,77 (s, 1H).

20

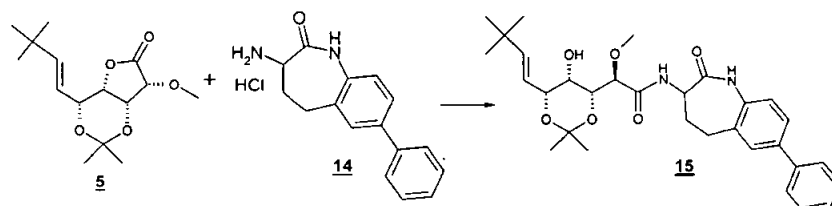
Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 3-amino-7-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazapin-2-ona (**14**)



Se ponen 0,35 g de **13** (0,99 mmol) en un matraz de 20 ml y se añaden 5 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita durante 5h a TA bajo argón. Se forma un precipitado que se filtra con succión y se lava con 5 ml de dioxano, a continuación 5 ml de éter isopropílico. Después de secado, se obtienen 0,23 g de amina **14** en forma de hidrocloreuro.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ),  $\delta$ (ppm): 2,18 (m, 1H); 2,55 (m parcialmente enmascarado, 1H); de 2,74 a 2,90 (m, 2H); 3,76 (dd,  $J = 8,5$  y  $12,0$  Hz, 1H); 7,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,36 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,47 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 7,60 (dd,  $J = 2,0$  y  $8,0$  Hz, 1H); de 7,64 a 7,69 (m, 3H); 8,19 (s ancho, 3H); 10,35 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación de (R)-N-(7-fenil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**15**)

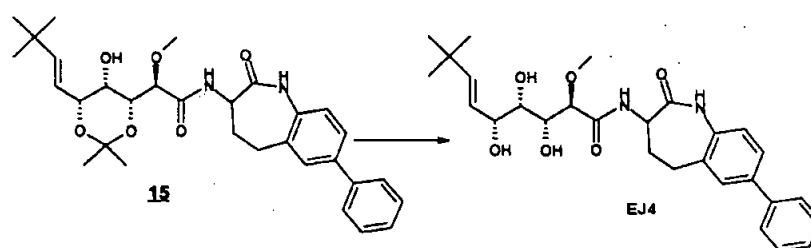


Se introduce sucesivamente en un tubo Wheaton, con agitación y en atmósfera de argón, 100 mg de **5** (352  $\mu\text{mol}$ ), 203 mg de **14** (0,70 mmol), 146 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,77 mmol) en 2 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se evapora a sequedad, a continuación se purifica por cromatografía sobre un cartucho de sílice (20g) con un eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (en gradiente  $\text{MeOH} : 1$  a  $10\%$ ). Se recogen 150 mg del producto esperado **15**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): (una mezcla 60% - 40% de isómeros): 0,99 (s, 9H); 1,23 (s, 1,2H); 1,25 (s, 1,8H); 1,28 (s, 1,2H); 1,30 (s, 1,8H);

2,11 (m, 1H); 2,32 (m, 1H); 2,78 (m, 2H); de 3,22 a 3,35 (m enmascarado, 1H); 3,25 (s, 1,8H); 3,27 (s, 1,2H); 3,74 (d, J = 8,5 Hz, 0,6H); 3,77 (d, J = 8,5 Hz, 0,4H); 3,91 (d ancho, J = 8,5 Hz, 0,4H); 3,96 (d ancho, J = 8,5 Hz, 0,6H); de 4,20 a 4,44 (m, 3H); 5,44 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,68 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,57 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,62 (s ancho, 1H); 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 0,6H); 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 0,4H); 9,87 (s, 0,4H); 9,92 (s, 0,6H).

- 10 Etapa 4: Preparación de N-(7-fenil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej4**) y **Ej4a** & **Ej4b**



En un matraz de 20 ml, se introducen 150 mg de **15** (280  $\mu$ mol) en 1,4 ml de THF y 2,78 ml de ácido clorhídrico 1N, con agitación y bajo argón. La agitación se mantiene 4 h a TA. Se neutraliza el medio con NaOH (1N) hasta pH 7, y se extrae con 2 veces 5 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y después se filtran y evaporan hasta sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (10 g), eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (en *gradiente MeOH 1 al 10%*). Se recogen 85 mg del producto esperado **Ej4**. 58 mg del **Ej4** se separan por HPLC quiral preparativa (Chirapad AD-H 5  $\mu$ m 250 x 4,6 mm, caudal 1ml/min, fase móvil : Heptano 70%-EtOH 30%, TEA 0,1%), para dar 16 mg del **Ej4a** (tr = 13,42 min) y 40 mg del **Ej4b** (tr = 18,96 min).

25 ES: 497  $\text{MH}^+$ .

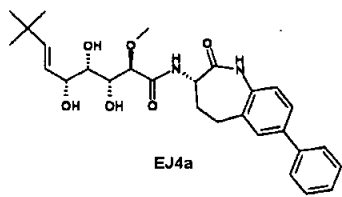
**Ej4**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): (una mezcla 70% - 30% de isómeros) 0,95 (s, 2,7H) ; 0,99 (s, 6,3H); 2,11 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 2,79 (m,

2H); 3,23 (s, 3H); de 3,25 a 3,35 (m enmascarado, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,68 (d, J = 8,5 Hz, 0,3H); 3,70 (d, J = 8,5 Hz, 0,7H); 3,95 (m, 1H); de 4,22 a 4,33 (m, 2,3H); 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 0,7H); 4,55 (m, 1H); 5,30 (m, 1H); 5,61 (d, J = 16,0 Hz, 0,3H); 5,63 (d, J = 16,0 Hz, 0,7H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,57 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,62 (s ancho, 1H); 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 9,93 (s, 0,3H); 9,99 (s, 0,7H).

**Ej4a** : RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 2,10 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 2,79 (m, 2H); 3,24 (s, 3H); de 3,27 a 3,33 (m enmascarado, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); de 4,22 a 4,32 (m, 3H); 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,29 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,56 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,67 (m, 2H); 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 9,93 (s, 1H).

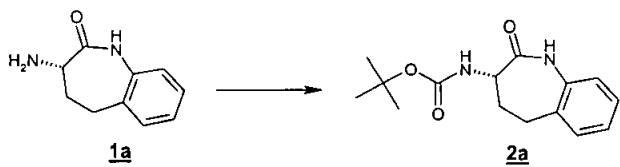
15

**Ej4a** : (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*S*)-2-oxo-7-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-3-il]non-6-enamida



Etapa 1: Preparación de [(3*S*)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**2a**)

20



En un matraz de 2 l que contiene 20,0 g de **1a** (113,5 mmol) ((*s*)-3-amino-1,3,4,5,-tetrahidro-2*H*-1-benzazepin-2-ona, preparado según los modos de operación descritos en J. Org. Chem. 1997, 62, 8271), y 500 ml de CHCl<sub>3</sub>, se añaden a 0°C, 16 ml de TEA (113,5 mmol), una disolución de 24,77g de

25

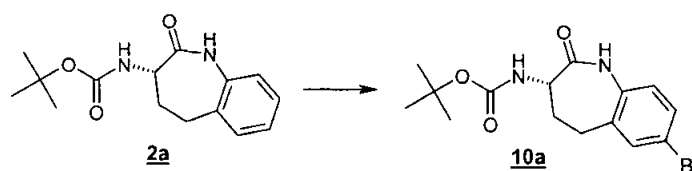
tBoc<sub>2</sub>O (113,5 mmol) en los 500 ml de CHCl<sub>3</sub>. Se agita el medio durante 1 noche. Se lava el medio de reacción con 500 ml de HCl (0,5N) y 500 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a sequedad, se disgregan los sólidos con 200 ml de éter isopropílico. Después de  
5 filtrar con succión se obtienen 30,02 g de **2a** (sólido blanco roto).

$[\alpha]_D$  : -229,0 +/- 2,5 (c=1,852 mg/0,5 ml MeOH)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,33 (s, 9H); de 1,98 a 2,25 (m, 2H); de 2,59 a 2,71 (m, 2H); 3,89 (m, 1H); 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,20 a 7,30 (m, 2H); 9,68 (s, 1H).

10

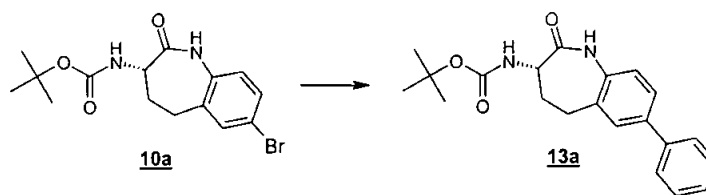
Etapa 2: Preparación de [(3S)-7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**10a**)



En un matraz de tres bocas de 2 l, con agitación y atmósfera de argón, que  
15 contiene 1,5 l de AcOEt y 8,47 g de **2a** (103,0 mmol), se introducen a TA 23,5 mg de N-bromosuccinimida (136 mmol) en 4 veces durante 3 días. Se deja el medio con agitación durante una noche adicional, se lava con 500 ml de HCl (0,5N), 500 ml de agua saturada de NaHCO<sub>3</sub> y 500 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se ob-  
20 tienen 38 g de merengue marrón. Se purifica por cromatografía sobre un cartucho de sílice (600g) eluyendo con Heptano/AcOEt (70/30). Se recogen 20,46 g de producto esperado **10a** (sólido blanco).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,34 (s, 9H); 2,05 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); de 2,56 a 2,73 (m, 2H); 3,87 (m, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,45 (dd, J = 2,0 y  
25 8,0 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,75 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación de [(3S)-2-oxo-7-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**13a**)



En un matraz de 500 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 142 ml de agua, 42 ml de dioxano y 7,0 g de **10a** (19,71 mmol), se introducen 2,643 mg de ácido fenilborónico (21,68 mmol), 402 mg de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>4</sub>FeP<sub>2</sub>Pd, PM 816,65, 0,493 mmol) y 25,69 g de carbonato de cesio (78,84 mmol). Se calienta a 100°C el medio con agitación durante 4 h. Se concentra a vacío el dioxano, se añaden 100 ml de agua destilada, a continuación se extrae con 2x200 ml de AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 7 g de un sólido marrón se disuelve en 55 ml de tolueno en caliente. Después de dejarlo reposar durante 1 noche a TA, se filtran con succión las agujas, y se lava con 5 ml de tolueno y 5 ml de éter isopropílico. Se obtienen después de secado a vacío 5,63 g del producto esperado **13a**.

PF= 198,6 + /- 1°C

[α]<sub>D</sub>: -157,0 +/- 2,1 (c=2,332 mg/0,5 ml MeOH)

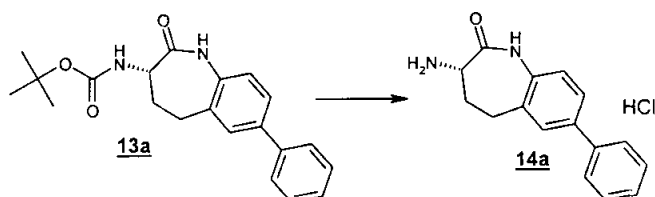
MS: m/z = 353 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 1,34 (s, 9H); 2,09 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); de 2,65 a 2,80 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,54 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 9,76 (s, 1H).

Etapas

3

Preparación de hidrocloreto de (3S)-3-amino-7-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona (**14a**)



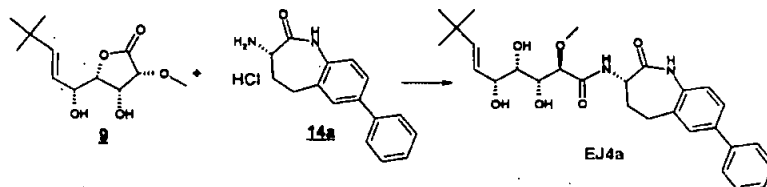
Se ponen 5,63 g de **13a** (15,97 mmol) en un matraz de 250 ml y se añaden 140 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita durante 4h a TA bajo argón. Se forma un precipitado que se filtra con succión y se lava con 5 ml de dioxano, a continuación 5 ml de éter isopropílico. Después de secado, se obtienen 5,7 g de amina **14a** en forma de hidrocloreuro.

PF= 198,6 + /- 1°C

$[\alpha]_D$  : -292,0 +/- 3,2 (c=1,894 mg/0,5 ml MeOH)

- 10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2,19 (m, 1H); 2,57 (m, 1H); de 2,72 a 2,91 (m, 2H); 3,78 (m, 1H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,60 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,69 (m, 3H); 8,29 (s ancho, 3H); 10,35 (s, 1H).

- 15 Etapa 4: Preparación de (2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-N-[(3S)-2-oxo-7-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]non-6-enamida (**Ej4a**)



- 20 En un matraz de 150 ml con agitación y bajo atmósfera de argón se introducen sucesivamente 2,3 mg de **9** (9,42 mmol), 2,72 mg de **14** (9,42 mmol), 3,63 g de 2-etilhexanoato de sodio (21,84 mmol), y 50,0 ml de THF. La agitación se mantiene durante 48 horas a TA. Se evapora directamente el medio de reacción a sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (300g, eluyente AcOEt), se obtienen 3,7 g de un sólido blanco

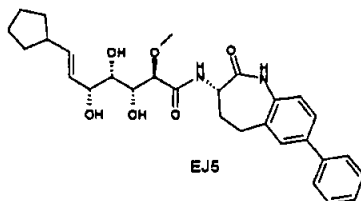
que se vuelve a purificar sobre un cartucho de sílice (240g, eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  - en gradiente  $\text{MeOH}$  : 1 a 5%). Se recogen 3,23 g de producto esperado **Ej4a** (sólido blanco).

$[\alpha]_D$  : -54,6 +/- 0,9 (c=2,989 mg/0,5 ml  $\text{MeOH}$ )

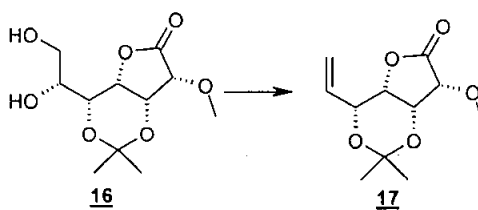
5 MS:  $m/z$  = 497  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 0,95 (s, 9H); 2,11 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,79 (m, 2H); 3,24 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,69 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); de 4,20 a 4,32 (m, 3H); 4,53 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H); 5,30 (dd,  $J$  = 7,5 y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 1H); 7,10 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,35 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H); 7,45 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H); 7,57 (dd,  $J$  = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,62 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H); 7,68 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H); 8,02 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 9,92 (s, 1H).

**Ej5:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-2-oxo-7-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-3-il]hept-6-enamida



Etapas 1: Preparación de (4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-7-metoxi-2,2-dimetil-4-viniltetrahidro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-ona (**17**)



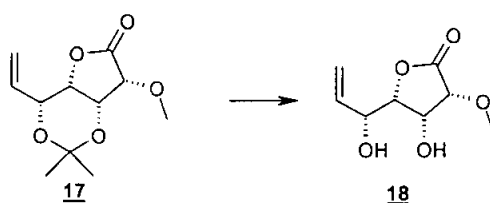
20

En un matraz de 4000 ml, equipado de agitación mecánica, se carga con nitrógeno 178,2 g de  $\text{PPh}_3$  (0,679 mol), 84,1 g de imidazol (1,235 mol), y 2430 ml de THF anhidro. Se adicionan con precaución 156,8 g de yodo bisublimado (0,618 mol) manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 30°C. Se

25 lleva este medio a reflujo (66°C) durante 1 h, a continuación se añaden pro-

- gresivamente 81 g de **16** (0,309 mol) (que puede prepararse según los modos de operación descritos en Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865) a 66°C +/- 2°C. El medio homogéneo así obtenido se calienta a reflujo durante 3 h. Se deja volver a 20°C +/- 5°C, a continuación se vierten 1000 ml de una
- 5 disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (efervescente, atérmico) (pH 8,0-8,5). A continuación se añaden 185,5 g de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hasta la decoloración casi total (aparición de un precipitado mineral). Después de agitación a 20°C +/- 5°C durante 30 minutos, se filtra y se enjuaga con THF el sólido. El filtrado THF/H<sub>2</sub>O se concentra parcialmente en evaporador rotativo a una temperatura inferior a
- 10 35°C. El concentrado acuoso se satura con NaCl y se extrae con 1500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en 2000 ml de una mezcla H<sub>2</sub>O/Acetona (75/25), se filtran los insolubles y se enjuagan con la mezcla H<sub>2</sub>O/Acetona (75/25). Los filtrados se concentran en evaporador rotativo a 50°C y 20 mbar,
- 15 y se filtran de nuevo sobre un vidrio fritado (porosidad N°4). La fase acuosa se satura con NaCl, se extrae 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 ml, 500 ml, y 250 ml). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan a sequedad para dar 60 g de producto bruto, que se disuelve en 250 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añaden a continuación a la disolución 30 g de sílice.
- 20 Después de agitación durante 15 min, se filtra la sílice, se aclara 2 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml y 100 ml). El filtrado se concentra a sequedad y se seca a 1 mbar a 20°C para dar 54,8 g del producto esperado **17** (sólido blanco)
- 25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 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).

Etapa 2: Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-[(1*R*)-1-hidroxiprop-2-en-1-il]-3-metoxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**18**)

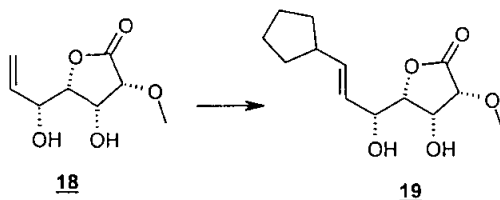


En un matraz de 100 ml que contiene 1,0 g de **17** (4,38 mmol), 10 ml de agua y 14 ml de THF, se añaden a 0°C gota a gota 10 ml de TFA. Se deja el medio volver a TA y se agita durante 1 noche. Se concentra a continuación el medio a presión reducida a TA y se añaden 50 ml de agua, se congela y liofiliza. El liofilizado se hace una pasta en heptano en presencia de un mínimo de metanol, después de la evaporación de los disolventes, se obtienen 778 mg de **18** esperado (sólido blanco).

MS:  $m/z = 211 [M+Na]^+$ ,  $189 [M+H]^+$

10 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (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).

15 Etapa 3: Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-ciclopentil-1-hidroxiprop-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-metoxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**19**)

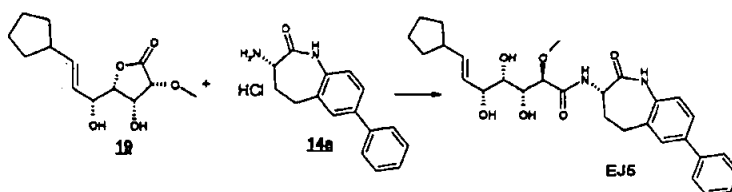


En un vial de 5 ml, se introducen 100 mg (0,53 mmol) de **18**, 4 ml de  $CH_2Cl_2$ , 726  $\mu L$  (5,3 mmol) de vinilciclopentano, a continuación 90,2 mg (106  $\mu mol$ ) de catalizador de Grubbs de segunda generación. Se calienta la disolución 10 min a 60 °C con microondas. El disolvente se evapora a continuación a sequedad a presión reducida, a continuación el residuo se purifica en columna de sílice Biotage 12-M (eluyente : Hept/AcOEt 40/60). El producto **19** (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- $d_6$ ),  $\delta$  (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)

Etapa 4: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-2-oxo-7-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej5**)



10

Se introducen sucesivamente en un tubo Wheaton, con agitación y en atmósfera de argón, 100 mg de **19** (0,39 mmol), 112,6 mg de **14a** (0,39 mmol), 162 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,98 mmol) en 2,0 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se evapora directamente el medio de reacción a sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (12g, eluyente AcOEt), se obtienen 92 mg del producto esperado **Ej5** (sólido blanco).

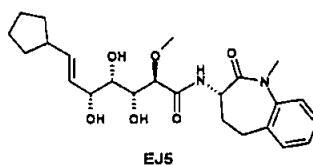
15

ES:  $m/z = 531 MNa^+$ ,  $m/z = 509 MH^+$ .

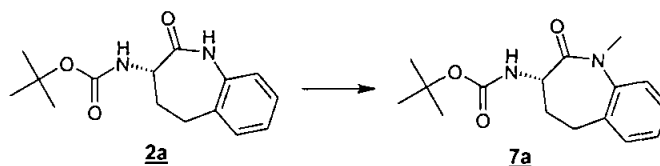
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): De 1,13 a 1,73 (m, 8H); 2,11 (m, 1H); de 2,29 a 2,45 (m, 2H); de 2,70 a 2,85 (m, 2H); 3,23 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,69 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); de 4,19 a 4,38 (m, 3H); 4,52 (s ancho, 1H); 5,36 (dd,  $J = 7,5$  y 16,0 Hz, 1H); 5,58 (dd,  $J = 8,0$  y 16,0 Hz, 1H); 7,10 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,36 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,46 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 7,58 (d ancho,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,62 (s ancho, 1H); 7,69 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 8,02 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 9,92 (s, 1H).

25

**Ej6**: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-3-il]hept-6-enamida



Etapa 1: Preparación de [(3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**7a**)

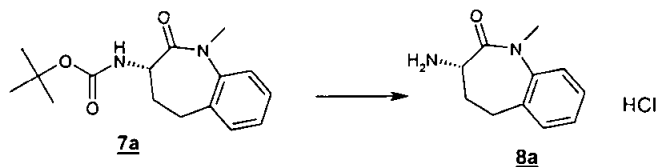


5 En un matraz de 500 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 260 ml de THF y 6,2 g de **2a** (22,44 mmol), se introducen a TA 0,898 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (22,44 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 3,823 g (26,94 mmol) de yoduro de metilo. Se deja el medio con agitación durante una noche, se añaden 500 ml de AcOEt, se lava 2 veces la fase orgánica con 500 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 6,85 g de producto bruto. Después se cromatografía sobre un cartucho de sílice (250g, eluyente, Heptano/AcOEt-en *gradiente* AcOEt :10 a 50%). Se obtienen 4,47 g de producto **7a** (sólido blanco).

PF= 133,2 +/- 1°C

$[\alpha]_D$  : -204,8 +/- 2,2 (c=2,484 mg/0,5 ml MeOH)

Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de (3S)-3-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona (**8a**)



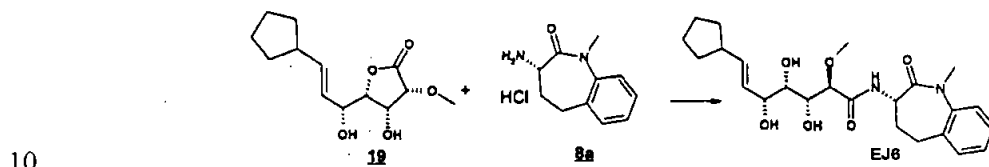
Se ponen 4,36 g de **7a** (15,01 mmol) en un matraz de 250 ml y se añaden 110 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita durante 4h a TA bajo argón. Después de evaporación del disolvente, se disgrega el

sólido con 25 ml de éter isopropílico y se filtra a vacío sobre vidrio fritado. Después de secado, se obtienen 3,1 g de amina **8a** en forma de hidrocloreuro que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

PF= 221,7 +/- 1°C

5  $[\alpha]_D$  : -257,1 +/- 2,8 (c=2,696 mg/0,5 ml MeOH)

Etapa 3: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej6**)



Se introducen sucesivamente en un tubo Wheaton, con agitación y en atmósfera de argón, 100 mg de **19** (0,39 mmol), 88,42 mg de **8a** (0,39 mmol), 162 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,98 mmol) en 2,0 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se evapora directamente el medio de reacción a sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (12g, eluyente AcOEt), se obtienen 60 mg del producto esperado **Ej6** (sólido blanco).

15

ES:  $m/z = 447 \text{ MH}^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1,21 (m, 2H); de 1,41 a 1,73 (m, 6H); 2,03 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); de 2,60 a 2,75 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); de 3,25 a 3,35 (m enmascarado, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,48 (m, 1H); 3,66 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H); 3,91 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 4,53 (d,  $J = 4,0 \text{ Hz}$ , 1H); 5,35 (dd,  $J = 7,5 \text{ y } 16,0 \text{ Hz}$ , 1H); 5,57 (dd,  $J = 8,5 \text{ y } 16,0 \text{ Hz}$ , 1H); 7,23 (m, 1H); 7,31 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 1H); 7,39 (m, 2H); 8,04 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H).

20

25

### 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 4a (único punto Papp =  $48 \cdot 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ) es mejor que

el del producto del ejemplo 22a (único punto Papp =  $6 \cdot 10^{-7}$  cm.s<sup>-1</sup>) descrito en la solicitud de patente WO2006/056696.

La actividad antiproliferativa de los productos de los ejemplos de la tabla 1 se ha determinado por medida 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 de producto a ensayar, a diferentes concentraciones, y 10 µL de Timidina [metil-<sup>14</sup>C] (100 µCi/ml – actividad específica 47,90 mCi/mmol; NEN Technologies referencia NEC568 lote 3550-001), a continuación las células se incuban a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>.

Medio utilizado para el cultivo de células HCT116 : medio DMEM 2 mM L-glutamina, 200 UI/ml penicilina, 200 µg/ml estreptomicina y 10% (V/V) de suero fetal de ternera (Life Technologies).

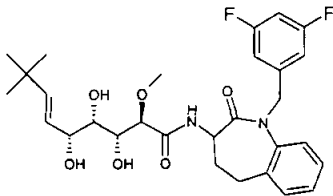
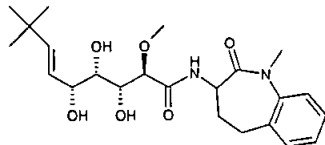
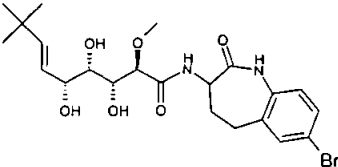
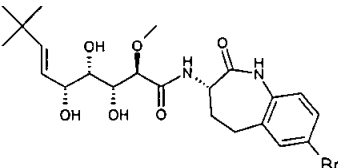
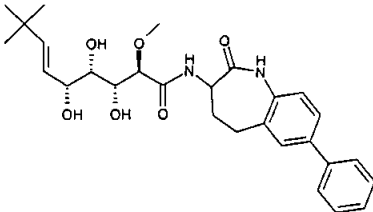
Después de 96 horas, la incorporación de <sup>14</sup>C-timidina se cuenta en un contador de centelleo líquido 1450 Microbeta Wallac Trilux. Los resultados R se expresan en cpm (cuentas por minuto) y se convierten en porcentaje de inhibición de crecimiento GI% haciendo primeramente la sustracción de 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 %).

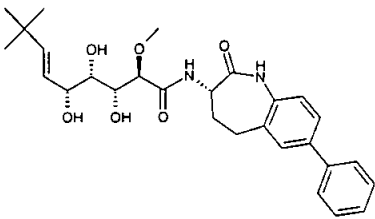
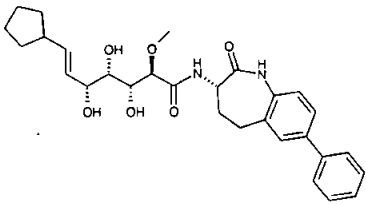
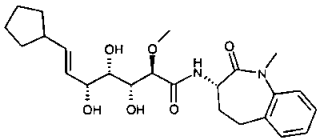
Los valores de CI<sub>50</sub> se calculan con ayuda de la ecuación 205 de la aplicación XLFit (IDBS Company, GB) por análisis de regresión no lineal utilizando el algoritmo Marquardt (Donald W. MARQUARDT, J.Soc.industry.appl, vol 11, No. 2, Junio, 1963).

Los productos de la tabla 1 presentan una CI<sub>50</sub> sobre las células HCT116 generalmente inferior a 30µM, y preferentemente inferior a 100nM. Por ejemplo, el producto del ejemplo 1 tiene una IC<sub>50</sub> de 14 nM, el producto del ejemplo 3 tiene una IC<sub>50</sub> de 58 nM. El producto del ejemplo 2 tiene una CI<sub>50</sub> de 15 nM, el producto del ejemplo 3a tiene una CI<sub>50</sub> de 32 nM, el producto del

ejemplo 4 tiene una CI50 de 75 nM y el producto del ejemplo 4a tiene una CI50 de 14 nM.

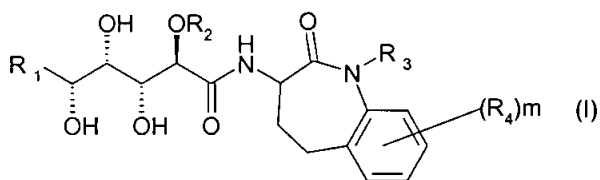
- Tabla 1 -

| Ejemplo | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Ej1     |    |
| Ej2     |    |
| Ej3     |  |
| Ej3a    |  |
| Ej4     |  |

|      |                                                                                    |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Ej4a |  |
| Ej5  |  |
| Ej6  |  |

**REIVINDICACIONES**

1. Producto de fórmula general (I) siguiente :



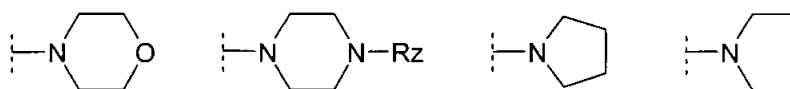
en la que:

- 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-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 opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos el grupo arilo de cada  $R_1$  ;
- 10
- 15 b)  $R_2$  se selecciona del grupo constituido por alquilo (C1-C6), aril-alquilo(C1-C6), heteroaril-alquilo(C1-C6), arilo, heteroarilo, alquil-tio(C1-C6)-alquilo(C1-C6), dialquilamino(C1-C6)-alquilo(C1-C6), ari-loxi-alquilo(C1-C6), alcoxi(C1-C6)-alquilo(C1-C6) ;
- 20 c)  $R_3$  se selecciona del grupo constituido por H,  $\text{COO}(R_5)$ ,  $\text{CONH}(R_5)$ ,  $\text{CO}(R_5)$ ,  $\text{O}(R_5)$ ,  $R_5$ ;
- d)  $R_4$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, F, Cl, Br,  $\text{N}(R_5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COO}(R_5)$ ,  $\text{CON}(R_5)_2$ ,  $\text{NHCO}(R_5)$ ,  $\text{NHCOO}(R_5)$ ,  $\text{OCONH}(R_5)$ ,  $\text{O}(R_5)$ ,  $R_5$  o bien, dos sustituyentes  $R_4$ , unidos a 2 carbonos adyacentes al fenilo, forman juntos un ciclo ele-

gido entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, opcionalmen-  
te sustituido con uno o varios  $R_4$ ;

e) m tiene por valor 0, 1, 2, 3, ó 4 ;

5 f)  $R_5$  se elige independientemente entre un par de electrones no enla-  
zantes, 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 opcionalmente sustituido con al menos un susti-  
tuyente elegido entre OH, halógeno, alquilo(C1-C4), alcoxi(C1-C4),  
10 aril-alquilo(C1-C4), arilo, heteroaril-alquilo(C1-C4), heteroarilo, -  
 $N(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $CONH_2$ ,



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

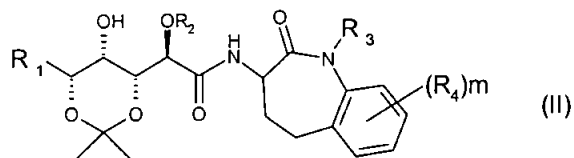
20 con la condición de que cuando  $R_1$  es (E)  $-CH=CH-C(CH_3)_3$ ,  $R_2$  es meti-  
lo y  $R_3$  es H, cuando m es diferente de 0.

2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado por que  $R_1$  se elige  
entre  $-C(R_6)=C(R_7)(R_8)$  en el que  $R_6$ ,  $R_7$ , y  $R_8$  se seleccionan indepen-  
dientemente entre H, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo,  
25 heteroarilo.

3. Producto según la reivindicación 2, caracterizado por que  $R_1$  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 por que  $R_1$  se elige 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)  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ .
5. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que  $R_2$  es metilo.
6. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que  $R_3$  se selecciona independientemente entre : un grupo metilo o un grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo.
7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que  $R_3$  es H.
8. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que  $R_4$  se selecciona independientemente entre : F, Cl, Br, fenilo, piridinilo.
9. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que  $m$  es 0.
10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado por que se elige entre :  
 $\text{N}-[1-(3,5\text{-difluoro-bencil})-2\text{-oxo-}2,3,4,5\text{-tetrahidro-}1\text{H-}1\text{-benzazepin-}3\text{-il}]$ -  
 $((\text{E})-(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})-3,4,5\text{-trihidroxi-}2\text{-metoxi-}8,8\text{-dimetil-non-}6\text{-enamida ;}$   
 $\text{N}-[1\text{-metil-}2\text{-oxo-}2,3,4,5\text{-tetrahidro-}1\text{H-}1\text{-benzazepin-}3\text{-il}]$ - $((\text{E})-$   
 $(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})-3,4,5\text{-trihidroxi-}2\text{-metoxi-}8,8\text{-dimetil-non-}6\text{-enamida ;}$   
 $\text{N}-((3\text{S})-7\text{-bromo-}2\text{-oxo-}2,3,4,5\text{-tetrahidro-}1\text{H-}1\text{-benzazepin-}3\text{-il})$ - $((\text{E})-$   
 $(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})-3,4,5\text{-trihidroxi-}2\text{-metoxi-}8,8\text{-dimetil-non-}6\text{-enamida ;}$   
 $\text{N}-((3\text{S})-7\text{-fenil-}2\text{-oxo-}2,3,4,5\text{-tetrahidro-}1\text{H-}1\text{-benzazepin-}3\text{-il})$ - $((\text{E})-$   
 $(2\text{R},3\text{R},4\text{S},5\text{R})-3,4,5\text{-trihidroxi-}2\text{-metoxi-}8,8\text{-dimetil-non-}6\text{-enamida}.$

11. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado por que se elige entre :  
(2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]hept-6-enamida ;  
5 (2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3S)-2-oxo-7-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]hept-6-enamida.
12. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque está en forma :  
a) no quiral, o  
10 b) racémica, o  
c) enriquecida en un estereoisómero, o  
d) enriquecida en un enantiómero ;
- y por que está opcionalmente salificada.
13. Medicamento, caracterizado porque comprende un producto de fórmula  
15 (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal de adición 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).
14. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un producto  
20 de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una 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.
15. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones  
25 1 a 12, para la fabricación de un medicamento útil para prevenir o tratar un estado patológico.
16. Uso según la reivindicación 15, caracterizado por que el estado patológico es cáncer.

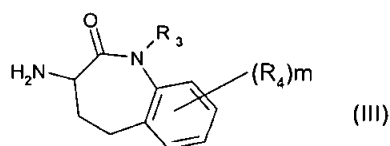
17. Procedimiento de preparación de productos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12, o (I'), caracterizado por que un producto de fórmula (II):



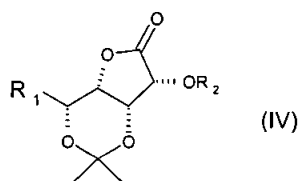
, en el que  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y

5 m son tal como se han definido anteriormente, sufre una hidrólisis para obtener un producto de fórmula general (I) o (I').

18. Procedimiento de preparación, según la reivindicación 17, de un producto de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12, o (I'), caracterizado por que se hace reaccionar un producto de fórmula general (III) :

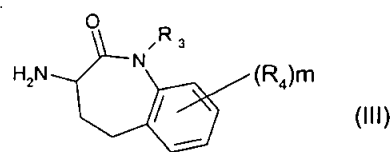


, en el que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $m$  son tal como se han  
un producto de fórmula general (IV) :

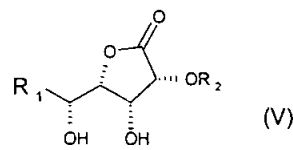


, en el que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $m$  son tal como se han definido en (I), para obtener un producto de fórmula general (II).

15 19. Procedimiento de preparación de un producto de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12, o (I'), caracterizado por que se hace reaccionar un producto de fórmula general (III) :

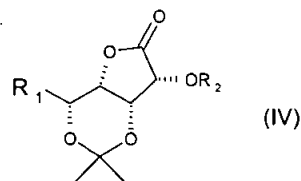


, en el que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $m$  son tal como se han definido anteriormente, con un producto de fórmula general (V) :



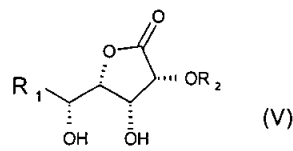
, en el que  $R_1$ ,  $R_2$  son tal como se han definido anteriormente, con un producto de fórmula general (I) o (I').

- 5    20. Procedimiento de preparación, según la reivindicación 19, de un producto de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 11, o (I'), caracterizado por que un producto de fórmula general (IV) :



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

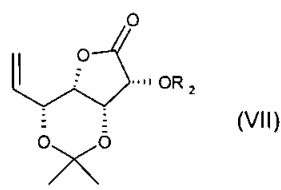
10



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

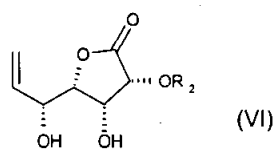
21. Procedimiento de preparación, según la reivindicación 19, de un producto de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12, o (I'), caracterizado por que un producto de fórmula general (VII) :

15



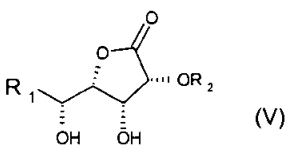
, en el que R<sub>2</sub> es tal como se ha definido anteriormente.

sufre una hidrólisis con el fin de obtener un producto de fórmula general (VI) :



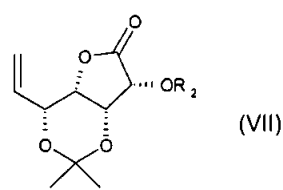
, en el que R<sub>2</sub> es tal como se ha definido anteriormente.

que sufre una metátesis con el fin de obtener un producto de fórmula general (V) :

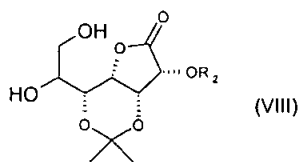


, para los que R<sub>1</sub> representa -CH=CH-R'<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> representa un grupo alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

22. Procedimiento de preparación, según la reivindicación 21, de un producto de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12, o (I'), caracterizado por que un producto de fórmula general (VII) :



, en el que R<sub>2</sub> es tal como se ha definido anteriormente, se obtiene por doble deshidratación de un producto de fórmula general (VIII) :



, en el que R<sub>2</sub> es tal como se ha definido anteriormente.

23. Productos de fórmula general (I') y (II) tal como los definidos en las reivindicaciones 17 a 22, con excepción de aquellos para los que R<sub>1</sub> es (E)-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> es metilo y R<sub>3</sub> es H y m es 0.
24. Productos de fórmula general (III), caracterizados por que R<sub>3</sub> es H, metilo o (3,5-difluorofenil)-metilo y R<sub>4</sub> es un átomo de bromo, o un fenilo o bien m tiene por valor 0, con la excepción de aquellos para los que R<sub>3</sub> es H y m tiene por valor 0.
25. Productos de fórmula general (IV) y (V) caracterizados por que R<sub>2</sub> es metilo y R<sub>1</sub> es -(E)-CH=CH-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>
26. Productos de fórmula general (VI) caracterizados por que R<sub>2</sub> es metilo.

**Resumen:**

La presente invención se refiere particularmente a 2-alcoxi-3,4,5-trihidroxi-  
alquilamida-benzazepinas, su preparación, composiciones que las contie-  
5 nen y su utilización como medicamento, en particular como agentes anti-  
cancerígenos. Fórmula (I).

10

15

20

25

30

102

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2007/000866

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV: C07D223/16 C07D405/12 C07D493/04 C07D307/32 A61K31/55<br>A61P35/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                       |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                       |                                                                  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D A61K A61P<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                       |                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                       |                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                    | Relevant to claim No.                                            |
| P, X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | WO 2006/056696 A2 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; ZHANG JIDONG [FR]; BHATNAGAR NEERJA [US]; RUXE) 1 June 2006 (2006-06-01) page 15; examples | 1-26                                                             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2005/014574 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BAIR KENNETH WALTER [US];) 17 February 2005 (2005-02-17) examples      | 1-26                                                             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 01/85697 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; KINDER FREDERICK) 15 November 2001 (2001-11-15) examples          | 1-26                                                             |
| -/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                       |                                                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                       |                                                                  |
| * Special categories of cited documents :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the International filing date<br>*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)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed<br>*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<br>*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<br>*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.<br>*Z* document member of the same patent family |                                                                                                                                       |                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>10 mars 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                       | Date of mailing of the international search report<br>19/03/2008 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                       | Authorized officer<br>Fazzi, Raffaella                           |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2007/000866

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
| A                                                    | <p>RAMANA ET AL.: "A Carbohydrate-Based Approach for the Total Synthesis of 1,3-Polyol/alpha-Pyrone Antifungal Natural Products"</p> <p>J. ORG. CHEM.,<br/>vol. 70, 2005, pages 8216-8219,<br/>XP002411409<br/>page 8216; example 11</p>                                                                                            | 23,25,26              |
| A                                                    | <p>CHANG C-Y ET AL: "Synthesis of optically active alpha-aminobenzolactam via an oxidative-cyclization reaction"</p> <p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL,<br/>vol. 14, no. 14;<br/>18 July 2003 (2003-07-18), pages<br/>2081-2085, XP004435224<br/>ISSN: 0957-4166<br/>page 2081; example 1</p>   | 23,25,26              |
| A                                                    | <p>KINDER F R ET AL: "Synthesis and antitumour activity of ester modified analogues of bengamide B"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US;<br/>vol. 44, 2001, pages 3692-3699,<br/>XP002311636<br/>ISSN: 0022-2623<br/>page 3693; examples 10,12</p>                                     | 23,25,26              |
| A                                                    | <p>ADAMCZESKI M ET AL: "Novel Sponge-Derived Amino Acids. 5. Structures, Stereochemistry, and Synthesis of Several New Heterocycles"</p> <p>JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US,<br/>vol. 111, no. 2, 1989, pages 647-654,<br/>XP002171012<br/>ISSN: 0002-7863<br/>page 649</p> | 23,25,26              |
| A                                                    | <p>THALE Z ET AL: "BENGAMIDES REVISITED: NEW STRUCTURES AND ANTITUMOR STUDIES"</p> <p>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US,<br/>vol. 66, 2001, pages 1733-1741,<br/>XP002310387<br/>ISSN: 0022-3263<br/>the whole document</p>                                                                       | 1-26                  |

103

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2007/000866

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                              |                       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
| X                                                    | PARSONS ET AL.: "Cholecystokinin Antagonists. Synthesis and Biological Evaluation of 3-Substituted Benzolactams" J. MED. CHEM., vol. 32, no. 8, 1989, pages 1681-1685, XP002457489<br>page 1682; example IVa | 24                    |
| X                                                    | US 4 692 522 A (PARSONS WILLIAM H [US] ET AL) 8 September 1987 (1987-09-08)<br>column 21; example 1                                                                                                          | 24                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/000866

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2006056696 A2                          | 01-06-2006          | AR 052328 A1               | 14-03-2007          |
|                                           |                     | AU 2005308710 A1           | 01-06-2006          |
|                                           |                     | CA 2595305 A1              | 01-06-2006          |
|                                           |                     | CN 101065362 A             | 31-10-2007          |
|                                           |                     | EP 1819679 A2              | 22-08-2007          |
|                                           |                     | FR 2878528 A1              | 02-06-2006          |
|                                           |                     | KR 20070091120 A           | 07-09-2007          |
|                                           |                     | US 2007244087 A1           | 18-10-2007          |
|                                           |                     | UY 29236 A1                | 30-06-2006          |
| WO 2005014574 A                           | 17-02-2005          | AU 2004263287 A1           | 17-02-2005          |
|                                           |                     | BR PI0412843 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          |
| WO 0185697 A                              | 15-11-2001          | AT 383341 T                | 15-01-2008          |
|                                           |                     | 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          |
| US 4692522 A                              | 08-09-1987          | NONE                       |                     |

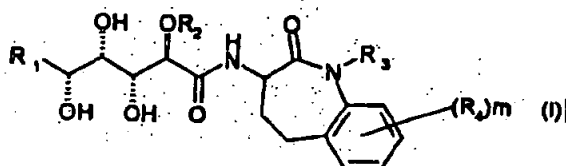
105.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2007/000866

Cadre n° IV Texte de l'abrégé (suite du point 5 de la première feuille)

La présente invention concerne notamment des 2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamide-benzazépines, leur préparation, des compositions les contenant, et leur utilisation comme médicament, en particulier en tant qu'agents anticancéreux.



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2007/000866

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b><br>INV. C07D223/16 C07D405/12 C07D493/04 C07D307/32 A61K31/55<br>A61P35/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| <b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b><br>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>C07D A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| 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)<br>EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| Catégorie*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                           | no. des revendications visées                                                      |
| P, X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO 2006/056696 A2 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; ZHANG JIDONG [FR]; BHATNAGAR NEERJA [US]; RUXE) 1 juin 2006 (2006-06-01)<br>page 15; exemples | 1-26                                                                               |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2005/014574 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BAIR KENNETH WALTER [US];) 17 février 2005 (2005-02-17)<br>exemples       | 1-26                                                                               |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 01/85697 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; KINDER FREDERICK) 15 novembre 2001 (2001-11-15)<br>exemples          | 1-26                                                                               |
| -----<br>-/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| <b>* Catégories spéciales de documents cités:</b><br>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent<br>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date<br>*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)<br>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens<br>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée<br>*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<br>*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<br>*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<br>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée<br><br>10 mars 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                          | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale<br><br>19/03/2008 |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale<br>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                          | Fonctionnaire autorisé<br><br>Fazzi, Raffaella                                     |

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000866

| 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                                               | <p>RAMANA ET AL.: "A Carbohydrate-Based Approach for the Total Synthesis of 1,3-Polyol/alpha-Pyrone Antifungal Natural Products"</p> <p>J. ORG. CHEM.,<br/>vol. 70, 2005, pages 8216-8219,<br/>XP002411409<br/>page 8216; exemple 11</p>                                                                                             | 23,25,26                      |
| A                                               | <p>CHANG C-Y ET AL: "Synthesis of optically active alpha-aminobenzolactam via an oxidative-cyclization reaction"</p> <p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL,<br/>vol. 14, no. 14,<br/>18 juillet 2003 (2003-07-18), pages<br/>2081-2085, XP004435224<br/>ISSN: 0957-4166<br/>page 2081; exemple 1</p> | 23,25,26                      |
| A                                               | <p>KINDER F R ET AL: "Synthesis and antitumour activity of ester modified analogues of bengamide B"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US,<br/>vol. 44, 2001, pages 3692-3699,<br/>XP002311636<br/>ISSN: 0022-2623<br/>page 3693; exemples 10,12</p>                                      | 23,25,26                      |
| A                                               | <p>ADAMCZESKI M ET AL: "Novel Sponge-Derived Amino Acids. 5. Structures, Stereochemistry, and Synthesis of Several New Heterocycles"</p> <p>JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US,<br/>vol. 111, no. 2, 1989, pages 647-654,<br/>XP002171012<br/>ISSN: 0002-7863<br/>page 649</p>  | 23,25,26                      |
| A                                               | <p>THALE Z ET AL: "BENGAMIDES REVISITED: NEW STRUCTURES AND ANTITUMOR STUDIES"</p> <p>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US,<br/>vol. 66, 2001, pages 1733-1741,<br/>XP002310387<br/>ISSN: 0022-3263<br/>le document en entier</p>                                                                     | 1-26                          |
|                                                 | -/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                               |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2007/000866

| C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |                                                                                                                                                                                                                                |                               |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Catégorie*                                      | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                                 | no. des revendications visées |
| X                                               | PARSONS ET AL.: "Cholecystokinin Antagonists. Synthesis and Biological Evaluation of 3-Substituted Benzolactams"<br>J. MED. CHEM.,<br>vol. 32, no. 8, 1989, pages 1681-1685,<br>XP002457489<br>page 1682; exemple IVa<br>----- | 24                            |
| X                                               | US 4 692 522 A (PARSONS WILLIAM H [US] ET AL.) 8 septembre 1987 (1987-09-08)<br>colonne 21; exemple 1<br>-----                                                                                                                 | 24                            |

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCTISA/ 210

Suite du cadre II.2

Revendications nos.: -

La structure chimique de la formule générale (I') qui est mentionnée dans les revendications 17-23 et dans la description n'a pas été trouvée dans la demande. Cette formule a donc été ignorée.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II. Si la demande devait être poursuivie dans la phase régionale devant l'OEB, il est rappelé au déposant qu'une recherche pourrait être effectuée durant la procédure d'examen devant l'OEB (voir Directive OEB C-VI, 8.2) à condition que les problèmes ayant conduit à la déclaration conformément à l'Article 17(2) PCT aient été résolus.

120

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2007/000866

Cadre n°. II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. ☐ Les revendications n°  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :

2. ☒ Les revendications n°  
parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :

voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n°  
parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre n°. III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:

4. ☐ Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.

☒ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

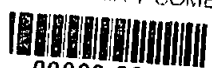
PCT/FR2007/000866

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |    | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|----|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| WO 2006056696                                   | A2 | 01-06-2006             | AR 052328 A1                            | 14-03-2007             |
|                                                 |    |                        | AU 2005308710 A1                        | 01-06-2006             |
|                                                 |    |                        | CA 2595305 A1                           | 01-06-2006             |
|                                                 |    |                        | CN 101065362 A                          | 31-10-2007             |
|                                                 |    |                        | EP 1819679 A2                           | 22-08-2007             |
|                                                 |    |                        | FR 2878528 A1                           | 02-06-2006             |
|                                                 |    |                        | KR 20070091120 A                        | 07-09-2007             |
|                                                 |    |                        | US 2007244087 A1                        | 18-10-2007             |
|                                                 |    |                        | UY 29236 A1                             | 30-06-2006             |
| WO 2005014574                                   | A  | 17-02-2005             | AU 2004263287 A1                        | 17-02-2005             |
|                                                 |    |                        | BR PI0412843 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             |
| WO 0185697                                      | A  | 15-11-2001             | AT 383341 T                             | 15-01-2008             |
|                                                 |    |                        | 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             |
| US 4692522                                      | A  | 08-09-1987             | AUCUN                                   |                        |

124

125

INDUSTRIA Y COMERCIO



-00000-0000

5 Dep 2020 NUECREACION  
Eve 378 FASENACIONAL  
Folios: 115

Vr. PAGO

36,215,000.00

TOTAL CONCEPTO

501,000.00

501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0010: 14775 - 841 - 007 - 2.

116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124869- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 16:59:25 Dep. 2020 NULCRACIONE  
Tra. 11 PATENTE Y D. Eve. 378 FASE NACIONAL I  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115



**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](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

117

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
FERRERO EMILIO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
SANOFI AVENTIS

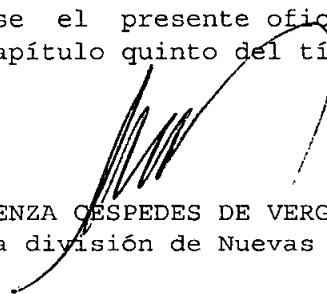
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 124869          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/FR2007/000866 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 24/12/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | - 0581            |

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