



QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-124871

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE 2-ALCOXI-3,45-TRIHIDROXI-ALQUILAMIDA,

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 Usaqueñ

22. BOGOTÁ, D. C.,

99

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124871- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 17:00:49 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ 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, Francia Domicilio: 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: <u>clientes@cavelier.com</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Jidong ZHANG c/o Sanofi Aventis, Département des Brevets – Tri E2/300, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, Francia 3. Alain COMMERCON c/o Sanofi Aventis, Département des Brevets – Tri E2/300, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, Francia		
2. Yannick BENEDETTI c/o Sanofi Aventis, Département des Brevets – Tri E2/300, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, Francia			
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR2007/000868</u> Fecha: <u>23 de mayo de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/135295 A3</u> Fecha: <u>29 de noviembre de 2007</u>			
6 Título (54) <u>DERIVADOS DE 2-ALCOXI-3,4,5-TRIHIDROXI-ALQUILAMIDA, SU PREPARACIÓN,</u> <u>COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 243/012</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>FR</u>	(32) Fecha <u>24 de mayo de 2006</u>	(31) Número de Solicitud <u>0604736</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>08-88,419</u> Fecha: <u>10 de noviembre de 2008</u>			

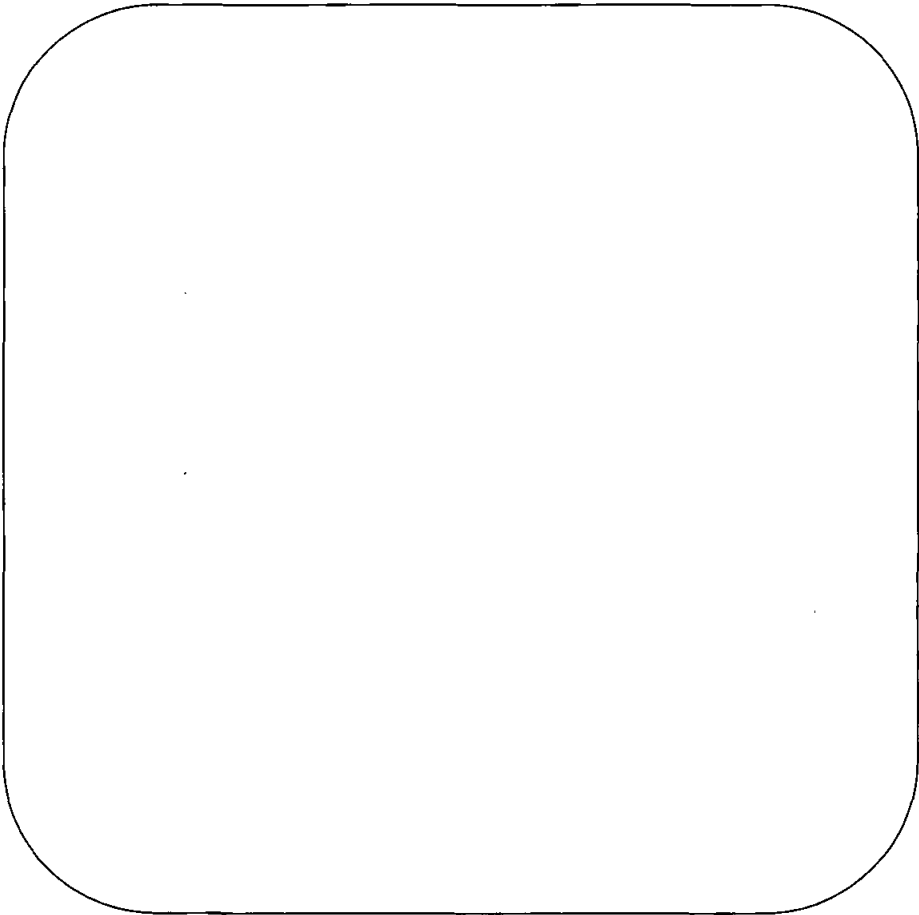
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.
- ☐ 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 2007/135295 A3

Descripción:

Páginas 51 en el idioma original

Páginas 52 en español

Reivindicaciones: Número (s) 25

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, D. C. COLOMBIA

179

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
SANOFI-AVENTIS

14475
7804

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

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.

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.

Además, confiero (conférimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, 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 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 those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us); and they may substitute this Power

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
24 NOV. 2008
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

AROSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public

2. - a été signé par le Koenig

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

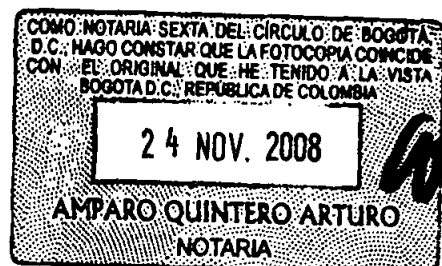
5. - à Paris le 21 JUIN 2005

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

7. - Sous No 81902/2005

8. - Sceau

Le. signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

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

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

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

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

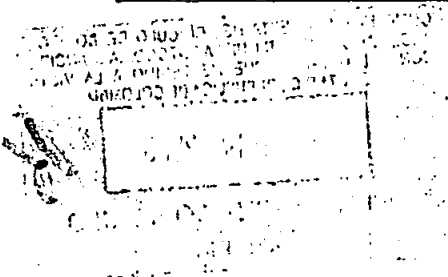
Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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



COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

24 NOV. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

AL-OTTELE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *M^r Koenig*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

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

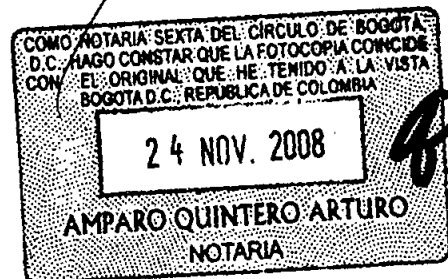
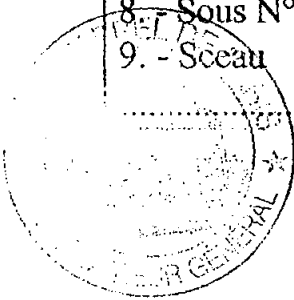
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

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

8. - Sous N° *81.903*

9. - Sceau Le. *[Signature]*



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

LEGALIZACIONES

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

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

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

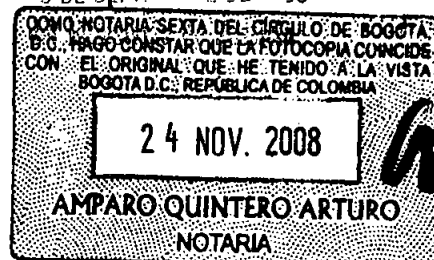
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA
5 DE SEPT. 2005



(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:

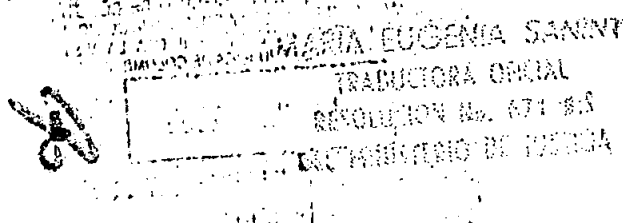
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

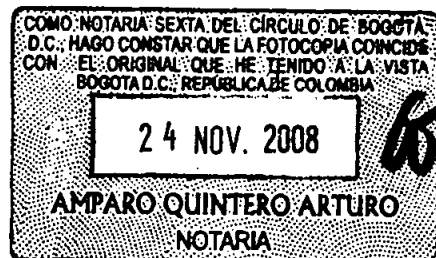
ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint

Bogotá, 8 de julio de 2005



Handwritten signature of the translator, Maria Eugenia Sanint, and a circular stamp of the Ministry of Justice. The stamp contains the text: MARIA EUGENIA SANINT, TRADUCTORA OFICIAL, RESOLUCION No. 671 del 20 de mayo de 2004, MINISTERIO DE JUSTICIA.



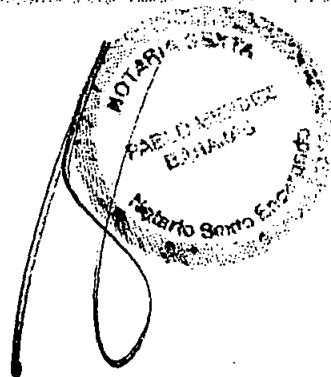
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN SE DE
 TA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
 (A(S) PUESTA(S) POR

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

ucs
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

449243
Maria 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

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
29 novembre 2007 (29.11.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/135295 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 243/12 (2006.01) A61K 31/5513 (2006.01)
C07D 243/14 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
C07D 243/24 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 267/14 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) C07D 307/32 (2006.01)

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

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000868

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

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

(30) Données relatives à la priorité :
0604736 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).

Publiée :

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

(72) Inventeurs; et

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

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 10 janvier 2008

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

(54) Title: DERIVATIVES OF 2-ALKOXY-3,4,5-TRIHYDROXY-ALKYL AMIDES, PREPARATION AND USE THEREOF,
AND COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

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

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

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

WO 2007/135295 A3

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

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

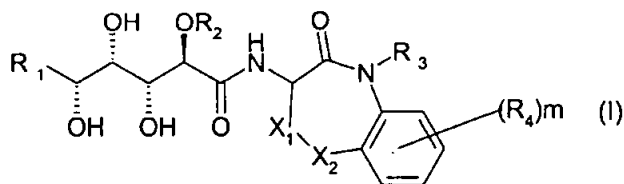
Plus particulièrement, et selon un premier aspect, l'invention concerne des dérivés de 2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamides utiles comme agents anticancéreux.

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.

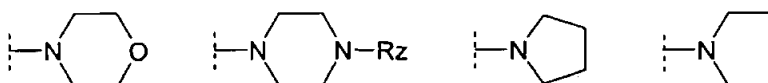
La présente invention a pour objet les produits répondant à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- a) R_1 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyl(C1-C12)alkyle, cycloalkyl(C2-C12)alcényle, cycloalkyl(C2-C12)alcynyle, hétérocyclyl(C1-C12)alkyle, hétérocyclyl(C2-C12)alcényle, hétérocyclyl(C2-C12)alcynyle, aryl(C1-C12)alkyle, aryl(C2-C12)alcényle, aryl(C2-C12)alcynyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C2-C12)alcényle, hétéroaryl(C2-C12)alcynyle, le groupe aryle de chaque R_1 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes ;
- b) R_2 est sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C6)alkyle, aryl(C1-C6)alkyle, hétéroaryl(C1-C6)alkyle, aryle, hétéroaryle, (C1-C6)alkylthio(C1-C6)alkyle, di(C1-C6)alkylamino(C1-C6)alkyle, aryloxy(C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkoxy(C1-C6)alkyle ;
- c) R_3 est sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R_5), CONH(R_5), CO(R_5), O(R_5), R_5 ;
- d) R_4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, N(R_5)₂, NO₂, CN, COO(R_5), CON(R_5)₂, NHCO(R_5), NHCOO(R_5), OCONH(R_5), O(R_5), R_5 ou bien, deux substituants R_4 , liés à 2 carbones adjacents du phényl, forment ensemble un cycle choisi parmi cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs R_4 ;
- e) X_1 est $-CH_2-$, et X_2 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par O, N(R_5), ou bien, X_1 et X_2 forment ensemble un groupe divalent indépendamment choisi parmi $-N=C(R_5)-$, $-N(R_5)-C(R_5)(R_5)-$, les deux substituants R_5 pouvant être identiques ou différents ;
- f) m a pour valeur 0, 1, 2, 3, ou 4 ;

- g) R_5 est indépendamment choisi parmi doublet d'électrons non liant, H, (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, halogéno(C1-C12)alkyle, aryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroarylaryl(C1-C12)alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, dans lequel chaque R_5 est éventuellement substitué par au moins un 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.

- La présente invention a pour objet les produits de formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R_1 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_2 est sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C6)alkyle, aryl(C1-C6)alkyle, hétéroaryl(C1-C6)alkyle, aryle, hétéroaryle, (C2-C12)alcénylaryle, (C2-C12)alcénylhétéroaryle, (C1-C6)alkylthio(C1-C6)alkyle, di(C1-C6)alkylamino(C1-C6)alkyle, aryloxy(C1-C6)alkyle.

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

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

Plus préférentiellement, R_1 est choisi parmi (E) $-CH=CH-C_5H_9$, (E) $-CH=CH$ -thiophène, (E) $-CH=CH-C_6H_5$ où le phényle est éventuellement substitué par un atome de brome.

10 Selon l'invention, R_2 est préférentiellement méthyle.

Parmi les objets de la présente invention, un premier groupe est caractérisé en ce que R_3 est H. Un second groupe est caractérisé en ce que R_3 est méthyle. Un troisième groupe est caractérisé en ce que R_3 est (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alcényle, benzyle ou (3,5-difluoro)benzyle.

15 Parmi ces objets, un autre sous-groupe est caractérisé en ce que $X_1 -CH_2-$ et X_2 est O ou N(R_5) dans lequel R_5 est H, benzyle ou méthyle, ou X_1 et X_2 forment ensemble un groupe divalent $-N=C(R_5)-$ où R_5 est phényle.

Parmi ces objets, un autre sous-groupe est caractérisé en ce que m a pour valeur 0 ou bien R_4 est phényle.

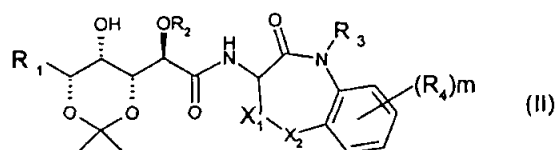
20 De manière préférée, l'invention concerne les produits exemplifiés dans le tableau 1.

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

14

5

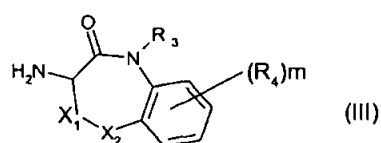
Les produits de formule générale (I) ou (I') peuvent être obtenus par hydrolyse d'un produit de formule générale (II) :



, dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2

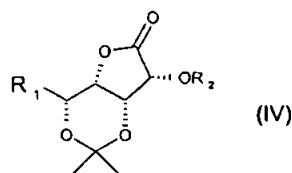
et m sont tels que définis précédemment.

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



, dans lequel R_3 , R_4 , X_1 , X_2 et m sont tels que

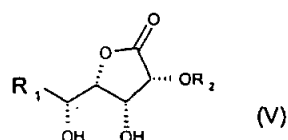
définis précédemment, avec un produit de formule générale (IV) :



, dans lequel R_1 , R_2 sont tels que définis

- 10 précédemment.

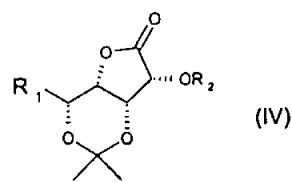
Les produits de formule générale (I) ou (I') peuvent également être obtenus par réaction d'un produit de formule générale (III) tel que défini précédemment, avec un produit de formule générale (V) :



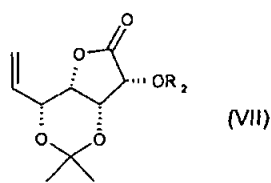
, dans lequel R_1 , R_2 sont tels que définis

- 15 précédemment.

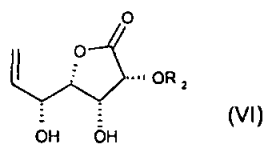
Les produits de formule générale (V) peuvent être obtenus par hydrolyse d'un produit de formule générale (IV) :



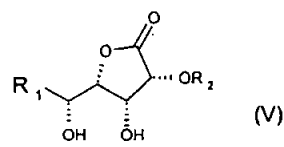
, dans lequel R_1 , R_2 sont tels que définis précédemment. Des produits de formule générale (V) pour lesquels R_1 représente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'_1$ peuvent encore être obtenus par hydrolyse d'un produit de formule générale (VII) :



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

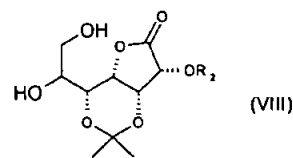


, dans lequel R_2 est tel que défini précédemment, qui subit une métathèse afin d'obtenir un produit de formule générale (V) :



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

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



, dans lequel R_2 est tel que défini précédemment.

Les produits de formule générale (I'), (II) et (III) tels que définis précédemment sont un objet de la présente invention.

Les produits de formule générale (IV) et (V) tels que définis précédemment pour lesquels R_2 est méthyle ou méthyle et R_1 est $-(E) -CH=CH-C_5H_9$, $-(E) -$

- 5 $CH=CH$ -thiophène ou $-(E) -CH=CH-C_6H_5$ où le phényle est substitué par un atome de brome sont un objet de la présente invention.

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

- 10 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 ; et peuvent éventuellement être salifiés. Les produits pour lesquels le carbone

- 15 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.

- 20 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 aussi dans l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite et/ou ses douleurs
- 25 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.

- 30 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

17.

tumorale, est également un des facteurs essentiels de la dissémination métastatique (Oncogene. 2003 May 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995 Jan;1(1):27-31.).

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques
5 contenant un composé selon l'invention, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

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

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

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

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

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

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan,
5 l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotépa, la prednimustine, la
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
- 10 • 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,
15 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
20 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, 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.
- Les inhibiteurs de kinases tels que l'ertonilic ou l'imatinib.
- Les agents biothérapeutiques comme les anticorps tels que le rituximab, le bevacizumab, le cetuximab, le trastuzumab ou l'alemtuzumab.
- 10 • Les inhibiteurs du protéasome tel que le bortezomib.

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

15 **Définitions**

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

Le terme « alkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12 atomes de carbone. Les substituants méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyl, butyle, 1-méthylpropyl, 20 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, pentyle, 1-méthylbutyle, 2-méthylbutyle, 3-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1,2-diméthylpropyle, 2,2-diméthylpropyle, 1-éthylpropyle, hexyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 1-éthylbutyle, 2-éthylbutyle, 3,3-diméthylbutyle, heptyle, 1-éthylpentyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, et dodécyle sont des exemples de substituant alkyle.

Le terme « alcényle » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthylènyle, 1-méthyléthylènyle, prop-1-ènyle, prop-2-ènyle, Z-1-méthylprop-1-ènyle, E-1-méthylprop-1-ènyle, Z-1,2-diméthylprop-1-ènyle, E-1,2-diméthylprop-1-ènyle, but-1,3-diènyle, 1-méthylidènyl-

prop-2-ènyle, Z-2-méthylbut-1,3-diényle, E-2-méthylbut-1,3-diényle, 2-méthyl-1-méthylidényleprop-2-ènyle, undéc-1-ènyle et undéc-10-ènyle sont des exemples de substituant alkylène.

5 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 éthyneyle; prop-1-ynyle; prop-2-ynyle; et but-1-ynyle sont des exemples de substituant alkynyle.

10 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.

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

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

25 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; bicyclo[2.2.1]heptyle ; cyclooctyle; bicyclo[2.2.2]octyle ; adamantyle ; et perhydronaphtyle sont des exemples de substituant cycloalkyle.

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

cyclique saturé ou partiellement insaturé sera monocyclique et comportera 4 ou 5 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes.

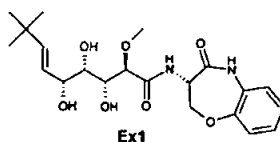
Concernant le phényle fusionné, lorsque m a pour valeur zéro on entend qu'il s'agit d'un phényle non substitué (ou substitué par 4 atomes d'hydrogène), et
5 lorsque m a pour valeur 1, 2, 3 ou 4, on entend qu'1, 2, 3 ou 4 atomes d'hydrogènes sont substitués par un substituant R₄.

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

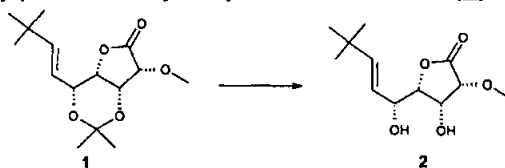
Abréviations :

- 10 **Ac** acétate ; **Bn** benzyle ; **°C** degré Celsius ; **cat.** catalyseur ; **CCM** chromatographie sur couche mince ; **CCP** chromatographie sur colonne préparative ; **cm** centimètre ; δ déplacement chimique ; **d** doublet ; **dd** doublet de doublets ; **DMF** diméthylformamide ; **DMSO-d⁶** diméthylsulfoxyde deutéré ; **dt** doublet de triplets ; **éq.** équivalent ; **ES+/-** electrospray (modes
15 positif / négatif) ; **Et** éthyle ; **g** gramme ; **h** heure ; **Hz** hertz ; **IC₅₀** constante d'inhibition à 50% d'activité ; **iPr** isopropyle ; **j.** jour ; **J** constante de couplage ; **LCMS** chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse ; **m** multiplet ; **Me** méthyle ; **mg** milligramme ; **MHz** mégahertz ; **mL** millilitre ; **μ L** microlitre ; **mm** millimètre ; **μ m** micromètre ; **mmol** millimole ;
20 **mn** minute ; **N** mol.L⁻¹ ; **PF** point de fusion ; **Ph** phényle ; **ppm** parties par million ; **q** quadruplet ; **Rdt** rendement ; **Rf** rapport frontal ; **RMN ¹H** résonance magnétique nucléaire du proton ; **s** singulet ; **sl** singulet large ; **t** triplet ; **TA** température ambiante ; **tBu** tertiobutyle ; **TFA** acide trifluoroacétique ; **THF** tétrahydrofuranne ; **t_R** temps de rétention ; **U.V.**
25 ultraviolet ; **V** volt.

Ex1: N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



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



- 5 Dans un ballon de 250 mL contenant 40 mL d'eau et 3,6 g de **1** (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrits dans Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865) en suspension, on ajoute 17 mL de TFA en solution dans 10 mL d'eau. On agite le milieu pendant 1,5 h à TA puis dilue le milieu avec 290 mL d'eau, congèle et lyophilise. On obtient 4 g d'une huile qui
- 10 cristallise dans 20 mL d'éther isopropylique à TA. Après essorage, lavage à l'éther isopropylique, et séchage sous vide à 40°C, on obtient 2,46 g de produit attendu **2** (cristaux blanc).

PF : 123°C.

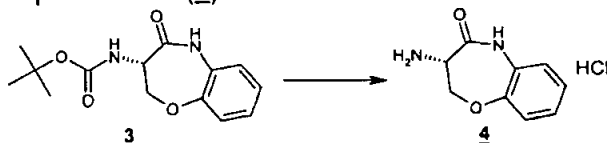
IC : $m/z = 262 \text{ MNH}_4^+$.

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

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

20

Etape 2: Préparation du chlorhydrate de (S)-7-amino-6,7-dihydro-9H-5-oxa-9-aza-benzocycloheptén-8-one (**4**)



- 25 Dans un ballon de 25 mL contenant 400 mg de **3** (1,44 mmol) (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrites dans Chem. Pharm. Bull. 1986, 34(3), 1128-1147), on ajoute 11 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite pendant 6 h à TA sous argon. Un précipité blanc se forme, qui est essoré, lavé avec du dioxane puis de l'éther isopropylique. On obtient ainsi 288 mg d'amine **4** sous forme de chlorhydrate.

- 30 IE : $m/z = 178 \text{ M}^+$.

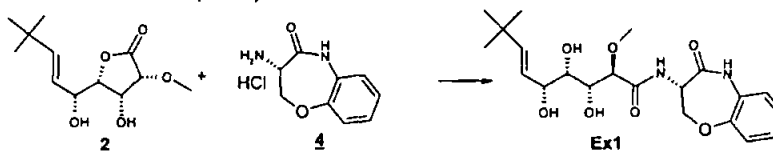
$[\alpha]_D : -239,1 \pm 2,5$ (c=5,160 mg/0.5 mL MeOH)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 4,32 (dd, $J = 5,5$ et $10,0$ Hz, 1H) ; 4,40 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H) ; 4,59 (dd, $J = 5,5$ et $10,0$ Hz, 1H) ; 7,14 (m, 4H) ; 8,55 (s large, 3H) ; 10,5 (s, 1H).

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

5

Etape 3: Préparation du N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex1**)



- 10 On introduit successivement dans un ballon de 10 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 57 mg de **2** (187 μmol), 80 mg de **4** (373 μmol), 140 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,84 mmol) dans 1,8 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 30 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 20 mL d'une solution de HCl
- 15 (0,1N), puis 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 340 mg d'un solide marron, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (25g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - en gradient MeOH 5 à 20%). On recueille 24 mg de produit attendu **Ex1**.

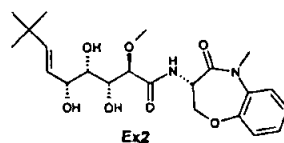
20 ES : $m/z = 421$ (M-H) $^-$.

$[\alpha]_D$: -64 $\pm$ 2,7 ($c = 0,556\text{ mg}/0,5\text{ mL MeOH}$)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,96 (s, 9H) ; 3,24 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,32 (m partiellement masqué, 1H) ; 3,52 (m, 1H) ; 3,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; de 4,28 à 4,39 (m, 4H) ; 4,55 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 5,30 (dd, $J = 7,0$ et $16,0$ Hz, 1H) ; 5,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; de 7,07 à 7,16 (m, 4H) ; 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 10,05 (s, 1H) .

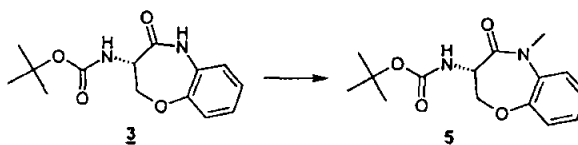
IR (KBr): 3420; 2958; 1667; 1499; 1419; 1364; 1111; 978 & 757 cm^{-1}

- 30 **Ex2**: N-((S)-9-méthyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocycloheptèn-7-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



Etape 1: Préparation du ((S)-9-méthyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocycloheptèn-7-yl)-carbamate de tert-butyle (**5**)

15



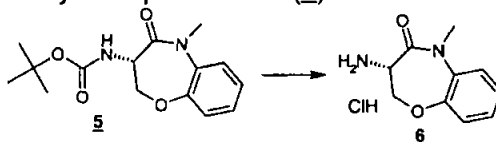
Dans un ballon de 10 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 1 mL de DMF et 72 mg d'hydruide de sodium en suspension à 60% dans l'huile (1,8 mmol), on introduit goutte à goutte une solution de 500 mg de **3** (1,8 mmol) dans 3 mL de DMF. On agite le milieu pendant 1 h, et puis ajoute 258 mg (1,82 mmol) d'iodure de méthyle. On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit, puis on ajoute 10 mL d'eau. Un précipité se forme, qui est essoré, lavé à l'eau, et séché sous vide. On obtient ainsi 452 mg de produit attendu **5** (solide blanc, PF : 152,4°C)

ES : $m/z = 293 \text{ MH}^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,34 (s, 9H) ; 3,28 (s, 3H) ; de 4,25 à 4,40 (m, 3H) ; 7,13 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,18 (dd, $J = 2,0$ et $7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; de 7,22 à 7,33 (m, 2H) ; 7,46 (dd, $J = 2,0$ et $7,5 \text{ Hz}$, 1H)

IR (KBr): 3354; 2976; 1709; 1673; 1533; 1500; 1368; 1254; 1173; 998 & 771 cm^{-1}

Etape 2: Préparation du chlorhydrate de 7-(S)-amino-9-méthyl-6,7-dihydro-9H-5-oxa-9-aza-benzocycloheptèn-8-one (**6**)



On reprend 0,45 g de **5** (1,54 mmol) dans un ballon de 50 mL et on ajoute 11 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 1 nuit à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu avec 30 mL d'éther isopropylique. Le solide formé est essoré et séché sous vide. On récupère ainsi 260 mg de produit attendu **6** (solide écru).

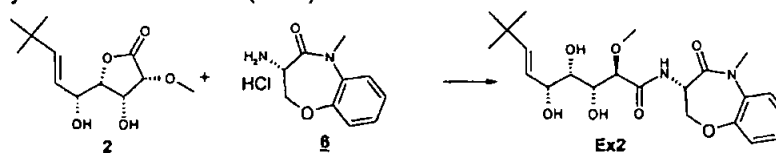
IE : $m/z = 192 \text{ M}^+$.

$[\alpha]_D$: -257,5 $\pm$ 2,72 ($c=5,842 \text{ mg}/0,5 \text{ mL MeOH}$)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 3,35 (s, 3H) ; 4,25 (dd, $J = 7,5$ et $10,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,43 (t, $J = 10,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,57 (dd, $J = 7,5$ et $10,5 \text{ Hz}$, 1H) ; de 7,24 à 7,38 (m, 3H) ; 7,52 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 8,43 (s large, 3H) .

IR (KBr): 2985; 1684; 1500; 1478; 1374; 1272; 1246; 1052; 805; 776 & 754 cm^{-1}

Etape 3: Préparation du N-((S)-9-méthyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocycloheptèn-7-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex2**)

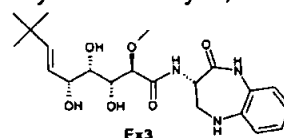


- 5 On introduit successivement dans un ballon de 10 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 55 mg de **2** (225 μ mol), 103 mg de **6** (450 μ mol), 168 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,01 mmol) dans 2,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 48 h. On ajoute 30 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave avec 20 mL d'une solution aqueuse saturée de
- 10 NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 174 mg brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (12g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10). On recueille 37 mg de produit attendu **Ex2**.

ES : $m/z = 435$ (M-H)⁻.

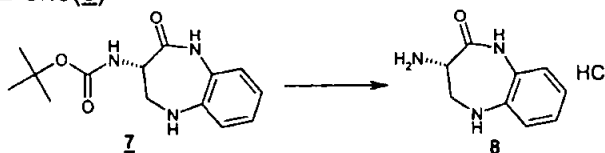
- 15 $[\alpha]_D : -94 \pm 1,7$ ($c=1,611$ mg/0.5 mL MeOH)
 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm):: 0,96 (s, 9H) ; 3,21 (s, 3H) ; de 3,24 à 3,32 (m masqué, 1H) ; 3,30 (s, 3H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; de 4,28 à 4,37 (m, 4H) ; 4,54 (d large, $J = 4,5$ Hz, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 5,29 (dd, $J = 7,0$ et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 7,21 (dd, $J = 2,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,24 à 7,34 (m, 2H) ; 7,48 (dd, $J = 2,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) .
- 20

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



25

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



30

Dans un ballon de 25 mL contenant 300 mg de **7** (1,08 mmol) (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrites dans Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1225-1227), on ajoute 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 6 h à TA sous argon. Un

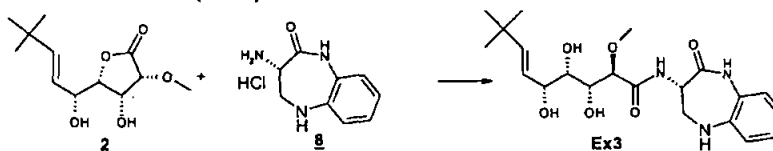
précipité blanc se forme, qui est essoré, lavé avec de CH_2Cl_2 , séché sous vide. On obtient ainsi 221 mg d'amine **8** sous forme de chlorhydrate.

ES : $m/z = 178 \text{ MH}^+$.

$[\alpha]_D : -101,1 \pm 1,5$ ($c=2,422 \text{ mg}/0,5 \text{ mL MeOH}$)

5

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

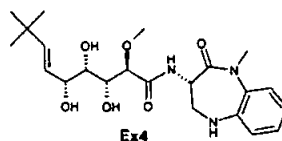


- 10 On introduit successivement dans un ballon de 10 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 82 mg de **2** (336 μmol), 101 mg de **8** (403 μmol), 251 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,51 mmol) dans 1,2 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 30 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave avec 20 mL d'une solution d'eau saturée de NaCl.
- 15 La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 248 mg d'un solide marron, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (25g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en gradient MeOH 5 à 20%). On recueille 36 mg de produit attendu **Ex3**.

ES : $m/z = 422 \text{ MH}^+$; $m/z = 404 \text{ MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$.

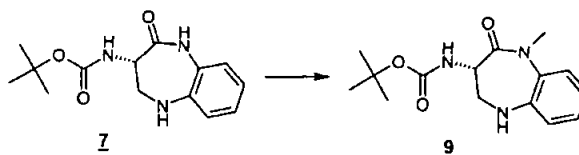
- 20 $[\alpha]_D : +6,0 \pm 0,7$ ($c=1,512 \text{ mg}/0,5 \text{ mL MeOH}$)
- RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), $\delta(\text{ppm})$: 0,97 (s, 9H) ; 3,25 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,36 (m masqué, 2H) ; de 3,51 à 3,61 (m, 2H) ; 3,72 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,95 (m, 1H) ; 4,33 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,39 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,46 (m, 1H) ; 4,54 (d, $J = 4,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,32 (dd, $J = 7,0$ et $16,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,64 (d, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,78 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,69 (dt, $J = 2,0$ et $7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 6,72 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; de 6,87 à 6,94 (m, 2H) ; 7,92 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 9,82 (s, 1H).
- 25

- Ex4**: N-((S)-1-méthyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide
- 30



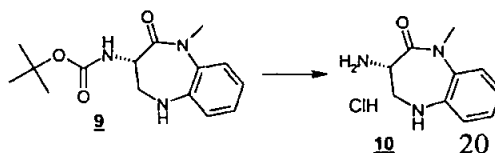
Etape 1: Préparation du ((S)-1-méthyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**9**)

18



Dans un ballon de 10 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 2 mL de THF et 36 mg d'hydruide de sodium en suspension à 60% dans l'huile (0,90 mmol), on introduit goutte à goutte une solution de 250 mg de **7** (0,90 mmol) dans 2 mL de THF. On agite le milieu pendant 1 h, puis ajoute 130 mg (0,91 mmol) d'iodure de méthyle. On laisse le milieu sous agitation pendant 48 h, on ajoute 5 mL d'eau, et extrait avec 3 fois 25 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées à sec. On obtient 295 mg brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (25g, éluant Heptane/AcOEt- en gradient AcOEt : 25 à 100%). On recueille 169 mg de produit attendu **9**
 ES : m/z = 292 MH⁺.

Etape 2: Préparation du chlorhydrate de 3-(S)-amino-1-méthyl-1,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazépin-2-one (**10**)

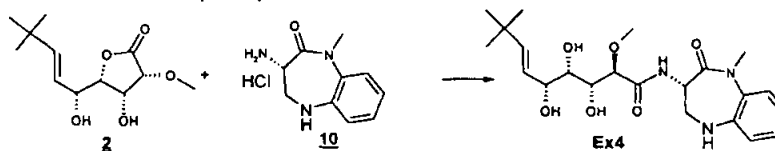


On reprend 0,168g de **9** (0,58 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 6 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 4 h à TA sous argon. Un précipité se forme qui est essoré et séché sous vide, on obtient 174 mg de produit attendu **10** sous forme de chlorhydrate.

ES : m/z = 192 MH⁺.

[α]_D : -113 +/- 1,8 (c=1,987 mg/0.5 mL MeOH)

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



On introduit successivement dans un ballon de 10 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 80 mg de **2** (328 μmol), 104 mg de **10** (393 μmol), 245 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,47 mmol) dans 2,0 mL de THF. On

- maintient l'agitation à TA pendant 48 h. On ajoute 30 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave avec 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 250 mg brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (12g, éluant CH₂Cl₂/MeOH 90/10). On recueille 117 mg de produit attendu **Ex4**.

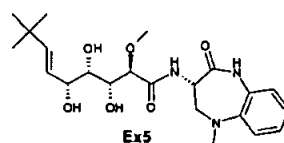
ES : m/z = 458 MNa⁺ ; m/z = 436 MH⁺.

[α]_D : -3,3 +/- 0,4 (c=3,007 mg/0.5 mL MeOH)

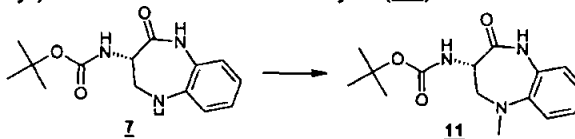
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,96 (s, 9H) ; 3,22 (s, 3H) ; 3,25 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,37 (m masqué, 2H) ; de 3,47 à 3,62 (m, 2H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,31 (m, 2H) ; de 4,49 à 4,59 (m, 2H) ; 5,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 5,30 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 6,94 à 7,01 (m, 2H) ; 7,08 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

15

Ex5: N-((S)-1-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



- Etape 1: Préparation du ((S)-1-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**11**)

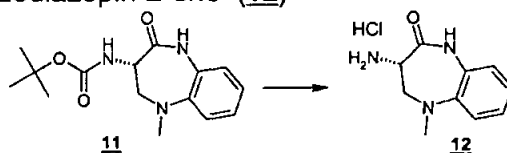


- Dans un vial de 30 mL, contenant 300 mg de **7** (1,08 mmol), 200 mg de K₂CO₃ (1,45 mmol) et 3,07 g d'iodure de méthyle (21,6 mmol) et 20 mL d'acétone. On chauffe le milieu réactionnel à 120°C pendant 30 min au micro-onde (300Watt, Biotage). On filtre et évapore à sec. On obtient 395 mg brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (25g, éluant Heptane/AcOEt- en gradient AcOEt 25 à 100%). On recueille 211 mg de produit attendu **11** (solide blanc).

- ES : m/z = 292 MH⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,34 (s, 9H) ; 2,71 (s, 3H) ; 3,15 (m, 1H) ; 3,41 (m, 1H) ; 4,03 (m, 1H) ; de 6,92 à 7,04 (m, 3H) ; 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,17 (dt, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 9,67 (s, 1H).

Etape 2: Préparation du chlorhydrate de 3-(S)-amino-5-méthyl-1,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazépin-2-one (**12**)

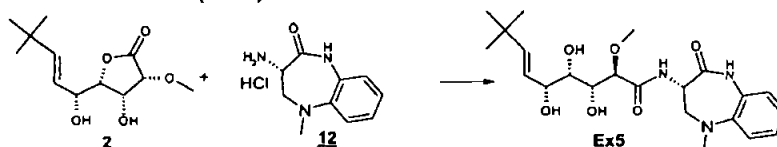


On reprend 0,21g de **11** (0,72 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 1 nuit à TA sous argon. Un précipité se forme qui est essoré et séché sous vide, on obtient 175 mg de produit attendu **12** sous forme de chlorhydrate.

ES : $m/z = 192 \text{ MH}^+$.

$[\alpha]_D : -52,4 \pm 1,1$ ($c=2,019 \text{ mg}/0.5 \text{ mL MeOH}$)

Etape 3: Préparation du N-((S)-1-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex5**)



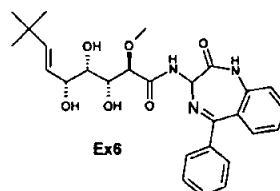
On introduit successivement dans un ballon de 10 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 80 mg de **2** (328 μmol), 104 mg de **12** (393 μmol), 245 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,47 mmol) dans 2,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 48 h. On ajoute 30 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave avec 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 175 mg brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (12g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10). On recueille 74 mg de produit attendu **Ex5**.

ES : $m/z = 458 \text{ MNa}^+$; $m/z = 436 \text{ MH}^+$.

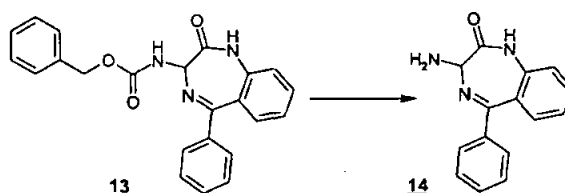
$[\alpha]_D : +51,4 \pm 1,1$ ($c=1,757 \text{ mg}/0.5 \text{ mL MeOH}$)

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), $\delta(\text{ppm})$: 0,96 (s, 9H) ; 2,73 (s, 3H) ; 3,23 (s, 3H) ; de 3,24 à 3,35 (m masqué, 2H) ; 3,43 (m, 1H) ; 3,51 (m, 1H) ; 3,69 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 4,39 (m, 1H) ; 4,52 (d, $J = 4,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,30 (dd, $J = 7,0$ et $16,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,62 (d, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1H) ; de 6,95 à 7,04 (m, 2H) ; 7,10 (d large, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,17 (m, 1H) ; 7,98 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 9,82 (s, 1H).

Ex6: N-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide



Etape 1: Préparation du 3-amino-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (**14**)

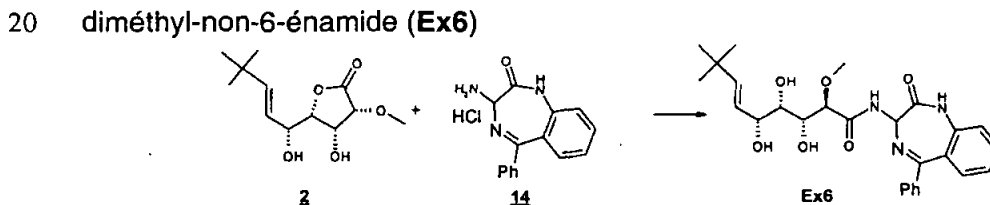


- 5 Dans un ballon de 20 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 7 mL de MeOH et 0,7 g **13** (1,82 mmol) (commercial chez Neosystem) et 0,35 mL d'acide formique (9,3 mmol), on introduit 38 mg de Pd/C à 10%. On chauffe le milieu réactionnel à 50 °C pendant 6 h. On filtre sur célite, rince au MeOH, reprend avec 50 mL de CH₂Cl₂, et amène à pH 8 avec une solution
- 10 d'ammoniaque à 32%. On extrait au CH₂Cl₂, puis lave à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. On obtient 0,437 g produit attendu **14**.

IC : m/z = 252 MH⁺.

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 4,22 (s, 1H) ; 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ;
 15 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,40 à 7,51 (m, 5H) ; 7,58 (dt, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 10,65 (s large, 1H) .

Etape 2: Préparation du N-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide (**Ex6**)



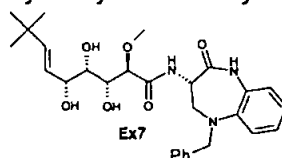
- On introduit successivement dans un ballon de 30 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 235 mg de **2** (818 μmol), 400 mg de **14** (1,59 mmol), 340 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (2,04 mmol) dans 3,5 mL de THF. On chauffe à 60°C pendant 5 h, et maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 15 mL de CH₂Cl₂ au milieu réactionnel. On lave avec 2 fois 10 mL de HCl (1N) puis 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 510 mg brut, qui est chromatographié sur une
- 25

cartouche de silice (30g, éluant CH₂Cl₂/MeOH 97/3). On recueille 73 mg de produit attendu Ex6.

ES : m/z = 496 MH⁺

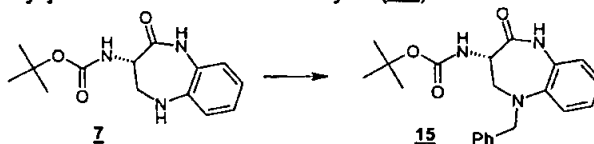
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): (un mélange 50% - 50% d'isomères):
 5 0,96 (s, 4,5H) ; 0,98 (s, 4,5H) ; 3,35 (s, 1,5H) ; 3,36 (s, 1,5H) ; 3,40 (m, 1H) ;
 3,65 (m large, 1H) ; 3,89 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H) ; 3,91 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H) ;
 3,99 (m, 1H) ; de 4,23 à 4,65 (m étalé, 3H) ; 5,22 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H) ; 5,26
 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H) ; 5,34 (m, 1H) ; 5,63 (d, J = 16,0 Hz, 0,5H) ; 5,65 (d, J =
 16,0 Hz, 0,5H) ; 7,26 (m, 1H) ; 7,32 (m, 2H) ; de 7,42 à 7,55 (m, 5H) ; 7,65
 10 (m, 1H) ; 8,71 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H) ; 8,86 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H) ; 10,9 (m large,
 1H)

Ex7: (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-1-benzyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide



15

Etape 1: Préparation du [(3S)-1-benzyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**15**)



20

Dans un vial de 5 mL, contenant 110 mg de **7** (0,397 mmol), 129,2 mg de Cs₂CO₃ (0,397 mmol) et 136 mg d'iodure de benzyle (0,793 mmol) et 3,72 mL de méthylisobutylcétone. On chauffe le milieu réactionnel à 130°C pendant 20 min au micro-onde (300Watt, Biotage). On filtre et évapore à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (20g, éluant Heptane/AcOEt- en gradient AcOEt 25 à 100%). On recueille 116 mg de produit attendu **15**.

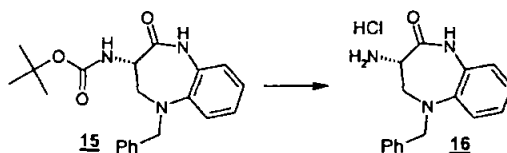
25

ES : m/z = 368 MH⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,31 (s, 9H) ; 3,18 (m, 1H) ; 3,32 (m, 1H) ; de 4,04 à 4,15 (m, 2H) ; 4,40 (d, J = 14,0 Hz, 1H) ; de 6,93 à 7,32 (m, 10H) ; 9,71 (s, 1H).

30

Etape 2: Préparation du (3S)-3-amino-5-benzyl-1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,5-benzodiazépin-2-one chlorhydrate (**16**)

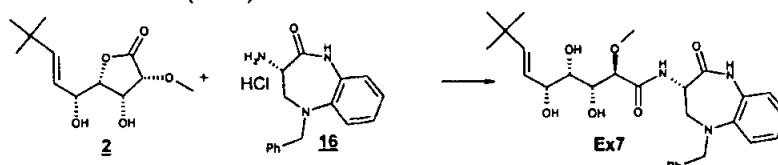


On reprend 357,5 mg de **15** (0,97 mmol) préparé selon le mode opératoire décrit dans l'étape 1, dans un ballon de 25 mL et on ajoute 6,3 ml de dioxane et 7,5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 1 nuit à TA sous argon. Un précipité se forme qui est essoré et lavé à l'éther isopropylique (15 mL) et séché sous vide. On obtient 280 mg de produit attendu **16** (solide blanc) sous forme de chlorhydrate.

ES : $m/z = 267 \text{ MH}^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: De 3,32 à 3,52 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,95 (m, 1H) ; 4,17 (d, $J = 14,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,43 (d, $J = 14,0 \text{ Hz}$, 1H) ; de 7,01 à 7,38 (m, 9H) ; 8,29 (s large, 3H) ; 10,3 (s, 1H).

Etape 3: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-1-benzyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1,5-benzodiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide (**Ex7**)



On introduit successivement dans un ballon de 10 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 67 mg de **2** (274 μmol), 141 mg de **16** (462 μmol), 296 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,78 mmol) dans 1,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 3 jours. On filtre les insolubles, lave avec du THF, puis évapore à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (20g, éluant AcOEt/MeOH 95/5). On recueille 85 mg de produit attendu **Ex7**.

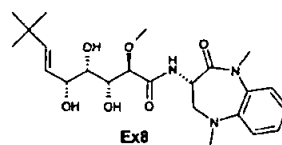
ES : $m/z = 512 \text{ MH}^+$

$[\alpha]_D^{25}$: +153.4 $\pm$ 2.4. $C = 1.572 \text{ mg}/0.5 \text{ mL CH}_3\text{OH}$

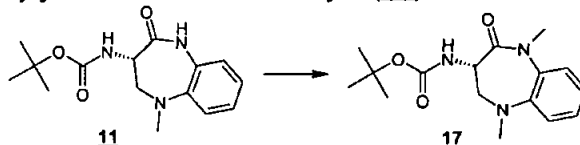
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,94 (s, 9H) ; 3,19 (s, 3H) ; de 3,20 à 3,42 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,64 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; 4,12 (d, $J = 14,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,23 (m, 2H) ; 4,41 (d, $J = 14,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,45 (m, 1H) ; 4,50 (d, $J = 4,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,29 (dd, $J = 7,0 \text{ et } 16,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,61 (d, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,02 (m, 2H) ; de 7,10 à 7,35 (m, 7H) ; 8,02 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 9,83 (s, 1H).

Ex8: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-1,5-diméthyl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1,5-benzodiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide

24



Etape 1: Préparation du [(3S)-1,5-diméthyl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**17**)

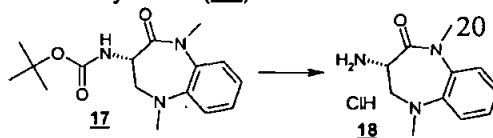


- 5 Dans un ballon de 50 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 10 mL de THF et 265 mg de **11** (0,91 mmol), on introduit à -10°C, 36 mg d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (0,90 mmol). On agite le milieu pendant 1 h, puis ajoute 148 mg (1,04 mmol) d'iodure de méthyle. On laisse le milieu sous agitation à TA pendant 24 h. On concentre, et obtient
- 10 320 mg de brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (50g, éluant Heptane/AcOEt- *en gradient* AcOEt : 10 à 50%). On recueille 235 mg de produit attendu **17**

ES : $m/z = 328 \text{ MNa}^+$; $m/z = 306 \text{ MH}^+$.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,33 (s, 9H) ; 2,69 (s, 3H) ; 3,03 (m, 1H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,35 (m, 1H) ; 4,04 (m, 1H) ; 7,03 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H) ; de 7,11 à 7,18 (m, 2H) ; 7,26 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,35 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H).

Etape 2: Préparation du (3S)-3-amino-1,5-diméthyl-1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,5-benzodiazépin-2-one chlorhydrate (**18**)

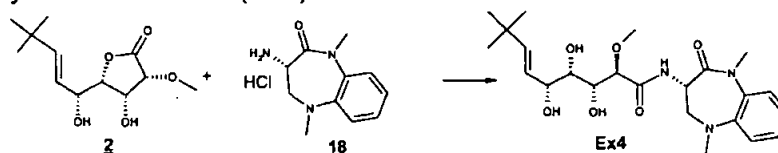


- 25 On reprend 206,8 mg de **17** (0,677 mmol) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 1 nuit à TA sous argon. Un précipité se forme. Après avoir évaporé le solvant sous vide, on obtient 213 mg de produit attendu **18** (solide blanc) sous forme de chlorhydrate.

ES : $m/z = 206 \text{ MH}^+$.

- 30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,74 (s, 3H) ; 3,30 (s, 3H) ; 3,32 (m, 1H) ; 3,46 (m, 1H) ; 3,90 (m partiellement masqué, 1H) ; de 7,15 à 7,24 (m, 2H) ; 7,31 (dt, $J = 1,5$ et $7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,41 (dd, $J = 1,5$ et $7,5 \text{ Hz}$, 1H) ; 8,34 (s large, 3H).

Etape 3: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-1,5-diméthyl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1,5-benzodiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide (**Ex8**)



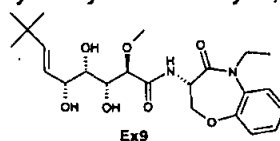
- 5 On introduit successivement dans ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 208 mg de **2** (852 μ mol), 198 mg de **18** (712 μ mol), 473 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (2,848 mmol) dans 5,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 48 h. On concentre et évapore à sec. On obtient 923 mg de brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice
- 10 [50 g, éluant AcOEt/AcOEt-isopropanol (50/50), en gradient AcOEt-isopropanol (50/50) : 0 à 50%]. On recueille 172 mg de produit attendu **Ex8**.

$[\alpha]_D$: +40,1 $\pm$ 0,8. C=2,550 mg/0,5 mL CH₃OH.

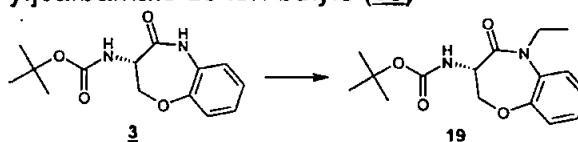
ES : m/z = 472 MNa⁺ ; m/z = 450 MH⁺.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 2,71 (s, 3H) ; 3,11 (dd, J = 7,5 et 10,0 Hz, 1H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,24 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,33 (m masqué, 1H) ; 3,37 (dd, J = 10,0 et 12,0 Hz, 1H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,32 (m, 2H) ; 4,40 (m, 1H) ; 4,54 (m large, 1H) ; 5,29 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,61 (d large, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 7,12 à 7,19 (m, 2H) ; 7,28 (dt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,37 (dd, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H).
- 20

Ex9: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-5-éthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide



- 25 Etape 1: Préparation du [(3*S*)-5-éthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**19**)



- 30 Dans un ballon de 25 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 6 mL de DMF et 400 mg de **3** (1,44 mmol), on introduit à 0°C, 57 mg d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (1,44 mmol). On agite le milieu pendant 1 h, puis ajoute 234 mg (1,50 mmol) d'iodure d'éthyle. On agite le milieu à TA pendant 48 h, puis on ajoute 50 mL d'eau glacée, et extrait avec

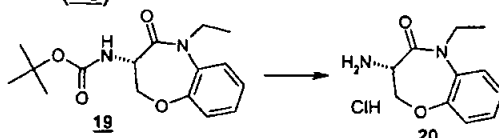
50 mL d'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. On obtient 477 mg brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (50g, éluant Heptane/AcOEt-*en gradient* AcOEt 25 à 100%). On recueille 309 mg de produit attendu **19** (solide blanc).

5 ES : $m/z = 307 \text{ MH}^+ ; 329 \text{ MNa}^+$.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,99 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H) ; 1,33 (s, 9H) ; 3,58 (m, 1H) ; 4,09 (m, 1H) ; de 4,21 à 4,36 (m, 3H) ; 7,10 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,19 (dd, $J = 2,0$ et $8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; de 7,23 à 7,34 (m, 2H) ; 7,48 (dd, $J = 2,0$ et $8,0 \text{ Hz}$, 1H).

10

Etape 2: Préparation du (3*S*)-3-amino-5-éthyl-2,3-dihydro-1,5-benzoxazépin-4(5*H*)-one chlorhydrate (**20**)



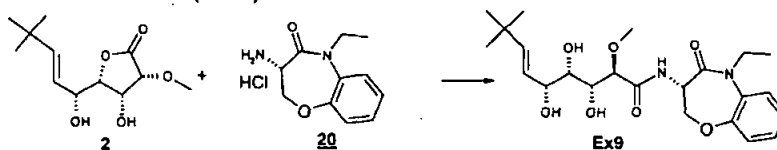
15 On reprend 0,286 g de **19** (0,934 mmol) dans un ballon de 50 mL et on ajoute 7 mL de dioxane et 7 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 1 nuit à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu avec 1mL de CH₂Cl₂ et 10 mL d'éther isopropylique. Le solide formé est essoré et séché sous vide. On récupère ainsi 185 mg de produit attendu **20** (solide blanc).

20 PF : 237,9 +/- 1°C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,05 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H) ; 3,70 (m, 1H) ; 4,10 (m, 1H) ; 4,19 (dd, $J = 8,0$ et $10,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,40 (t, $J = 10,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,50 (dd, $J = 8,0$ et $10,0 \text{ Hz}$, 1H) ; de 7,23 à 7,39 (m, 3H) ; 7,53 (m, 1H) ; 8,18 (m étalé, 3H).

25

Etape 3: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*[(3*S*)-5-éthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide (**Ex9**)



30 On introduit successivement dans ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 181 mg de **2** (742 μmol), 180 mg de **20** (742 μmol), 296 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,78 mmol) dans 3 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On concentre et obtient 727 mg brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice [50 g, éluant

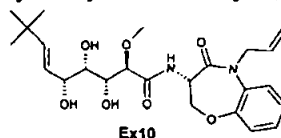
Heptane/AcOEt-Heptane (50/50), en gradient AcOEt-Heptane (50/50) : 0 à 100%]. On recueille 177 mg de produit attendu **Ex9**.

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

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 1,01 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ;
 3,21 (s, 3H) ; de 3,23 à 3,35 (m masqué, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,61 (m, 1H) ;
 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,09 (m, 1H) ; de 4,25 à 4,35 (m, 3H) ;
 4,52 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 5,29 (dd, $J = 7,0$ et $16,0$ Hz, 1H) ; 5,62
 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 7,21 (m, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; 7,50 (m, 1H) ;
 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

10

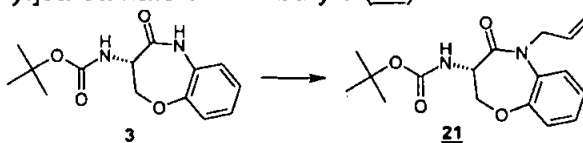
Ex10: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-5-allyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide



Ex10

Etape 1: Préparation du [(3*S*)-5-allyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**21**)

15



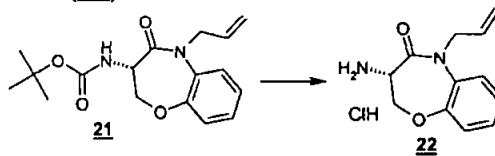
3

21

Dans un ballon de 25 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 5 mL de DMF et 600 mg de **3** (2,16 mmol), on introduit à 0°C, 86 mg d'hydruide de sodium en suspension à 60% dans l'huile (2,16 mmol). On agite le milieu pendant 1 h, puis ajoute 264 mg (2,18 mmol) d'iodure d'allyle. On agite le milieu à 0°C pendant 2 h, puis on ajoute 10 mL d'eau glacée, et extrait 3 fois avec 25 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (50g, éluant Heptane/AcOEt- en gradient AcOEt 5 à 30%).
 On recueille 430 mg de produit attendu **21** (solide blanc).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,34 (s, 9H) ; de 4,24 à 4,46 (m, 4H) ;
 4,61 (m, 1H) ; 5,04 (d large, $J = 10,0$ Hz, 1H) ; 5,12 (d large, $J = 17,0$ Hz, 1H) ;
 5,22 (m, 1H) ; 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; de 7,17 à 7,32 (m, 3H) ; 7,46 (m, 1H).

Etape 2: Préparation du (3*S*)-5-allyl-3-amino-2,3-dihydro-1,5-benzoxazépin-4(5*H*)-one chlorhydrate (**22**)



21

22

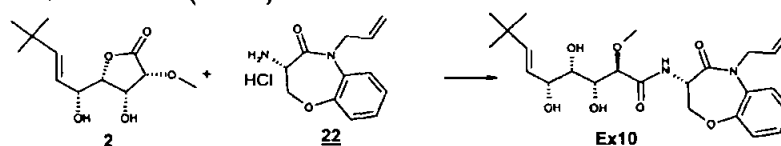
On reprend 0,430 g de **21** (1,35 mmol) dans un ballon de 50 mL et on ajoute 10 mL de dioxane et 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 1 nuit à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu avec 10 mL de CH₂Cl₂ puis 10 mL d'éther isopropylique. Le solide formé est essoré et séché sous vide. On récupère ainsi 350 mg de produit attendu **22** (solide blanc).

PF : 202,7 +/- 1°C

[α]_D : -257,9 +/- 2,8 (c=2,634 mg/0.5 mL MeOH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): De 4,20 à 4,65 (m, 5H) ; 5,09 (d large, J = 10,0 Hz, 1H) ; 5,19 (d large, J = 18,0 Hz, 1H) ; 5,28 (m, 1H) ; de 7,21 à 7,38 (m, 3H) ; 7,50 (m, 1H) ; 8,25 (m étalé, 3H).

Etape 3: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-5-allyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide (**Ex10**)



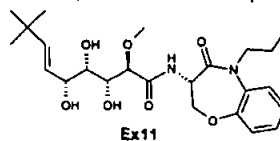
On introduit successivement dans ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 224 mg de **2** (916 μmol), 350 mg de **22** (1,374 mmol), 457 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (2,748 mmol) dans 5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 48 h. On concentre et obtient 920 mg brut, qui est chromatographié sur une cartouche de silice [50 g, éluant Heptane/AcOEt, en gradient AcOEt : 30 à 100%]. On recueille 280 mg de produit attendu **Ex10**.

ES : m/z = 461 (M-H⁺)

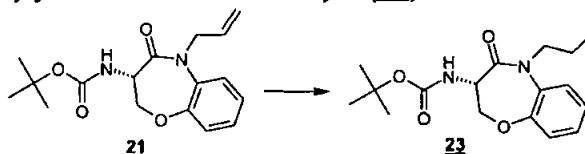
[α]_D : -114.9 +/- 1.8. (c=1.999 mg/0.5 mL CH₃OH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,29 (m masqué, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; de 4,22 à 4,42 (m, 5H) ; 4,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 4,60 (dd, J = 5,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 5,04 (d large, J = 11,0 Hz, 1H) ; 5,15 (d large, J = 18,0 Hz, 1H) ; 5,29 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,74 (m, 1H) ; de 7,18 à 7,32 (m, 3H) ; 7,47 (m, 1H) ; 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ex11: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*S*)-4-oxo-5-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]non-6-énamide



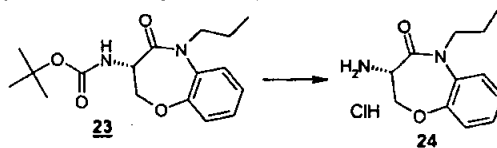
Etape 1: Préparation du [(3*S*)-4-oxo-5-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**23**)



Dans un autoclave contenant 270 mg de **21** (0,848 mmol), 20 mg de Pd/C (10%) et 5 mL de MeOH, on hydrogène sous 4 bars pendant 16 h à 20°C. Après filtration sur célite du catalyseur, et évaporation du solvant, on obtient 257 mg de produit **23** attendu qui est utilisé directement pour le stade suivant. ES : $m/z = 321 \text{ MH}^+$; 343 MNa^+ .

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,75 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H); de 1,20 à 1,50 (m, 2H); 1,32 (s, 9H); 3,51 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); de 4,22 à 4,38 (m, 3H); 7,08 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H); 7,19 (m, 1H); de 7,21 à 7,33 (m, 2H); 7,48 (m, 1H).

Etape 2: Préparation du (3*S*)-3-amino-5-propyl-2,3-dihydro-1,5-benzoxazépin-4(5*H*)-one chlorhydrate (**24**)



On reprend 250 mg de **23** (0,78 mmol) dans un ballon de 50 mL et on ajoute 5 mL de dioxane et 5,8 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 1 nuit à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu avec 2 mL de CH_2Cl_2 puis 50 mL d'éther isopropylique. Le solide formé est essoré et séché sous vide. On récupère ainsi 185 mg de produit attendu **24** (solide blanc).

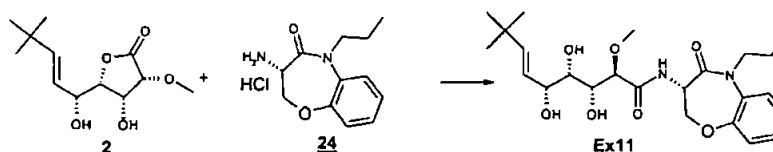
PF : 220,1 $\pm$ 1°C

$[\alpha]_D^{25}$: -259,1 $\pm$ 2,8. ($c=2,191 \text{ mg}/0,5 \text{ mL CH}_3\text{OH}$)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,79 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H); de 1,31 à 1,54 (m, 2H); 3,61 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,21 (dd, $J = 7,5 \text{ et } 10,0 \text{ Hz}$, 1H); 4,41 (t, $J = 10,0 \text{ Hz}$, 1H); 4,52 (dd, $J = 7,5 \text{ et } 10,0 \text{ Hz}$, 1H); de 7,23 à 7,38 (m, 3H); 7,53 (m, 1H); 8,22 (m large, 3H).

Etape 3: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-*N*-[(3*S*)-4-oxo-5-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]non-6-énamide (**Ex11**)

30

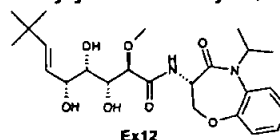


On introduit successivement dans ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 134 mg de **2** (549 μ mol), 169 mg de **24** (0,659 mmol), 350 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (2,11 mmol) dans 2 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 1 semaine. On concentre sous vide. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice [20 g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (90/10), *en gradient* $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (90/10) : 10 à 30%]. On recueille 178 mg de produit attendu **Ex11**.

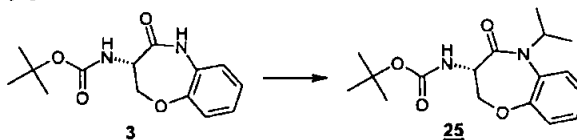
ES : $m/z = 463$ (M-H^+)

- 10 $[\alpha]_D : -114,7 \pm 1,9$. ($c=1,737\text{mg}/0,5\text{ mL CH}_3\text{OH}$)
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,78 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 3H) ; 0,95 (s, 9H) ; de 1,30 à 1,52 (m, 2H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; de 3,47 à 3,60 (m, 2H) ; 3,69 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,13 (m, 1H) ; de 4,25 à 4,39 (m, 4H) ; 4,52 (m, 1H) ; 4,69 (m, 1H) ; 5,30 (dd, $J = 7,0$ et $16,0\text{ Hz}$, 1H) ; 5,62 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H) ; 7,22 (m, 1H) ; de 7,24 à 7,35 (m, 2H) ; 7,50 (m, 1H) ; 8,11 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H).

Ex12: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-*N*-[(3*S*)-5-isopropyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide



- 20 Etape 1: Préparation du [(3*S*)-5-isopropyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**25**)

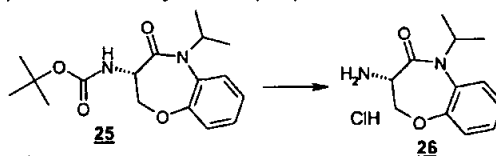


- 25 Dans un ballon de 10 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 4 mL de DMF et 200 mg de **3** (0,719 mmol), on introduit à -10°C , 28 mg d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (0,719 mmol). On agite le milieu pendant 1 h, puis ajoute 136 mg (2,23 mmol) d'iodure d'isopropyle. On laisse le milieu revenir lentement à TA, et agite pendant 1 nuit, puis on ajoute 50 mL d'eau glacée, et extrait avec 50 mL d'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (20g, éluant Heptane/AcOEt- *en gradient* AcOEt 10 à 50%). On recueille 97 mg de produit attendu **25**.

ES : $m/z = 321 \text{ MH}^+$; 343 MNa^+ .

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,03 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H) ; 1,32 (s, 9H) ; 1,35 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H) ; de 4,10 à 4,30 (m, 3H) ; 4,60 (m, 1H) ; 6,99 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 7,20 (dd, $J = 2,0$ et $8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; 7,40 (dd, $J = 2,0$ et $8,0 \text{ Hz}$, 1H).

Etape 2: Préparation du (3S)-3-amino-5-isopropyl-2,3-dihydro-1,5-benzoxazépin-4(5H)-one chlorhydrate (**26**)



- On reprend 216 mg de **25** (0,67 mmol) dans un ballon de 50 mL et on ajoute 2 mL de dioxane et 5,5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 1 nuit à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu avec 10 mL d'éther isopropylique. Le solide formé est essoré et séché sous vide. On récupère ainsi 169 mg de produit attendu **26** (solide blanc).

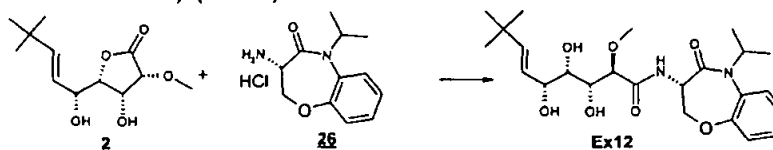
PF : $248,8 \pm 1^\circ\text{C}$

ES : $m/z = 221 \text{ MH}^+$; 243 MNa^+ .

$[\alpha]_D : -197,7 \pm 2,9$. ($c=1,585 \text{ mg/0.5 mL CH}_3\text{OH}$)

- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,12 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H) ; 1,41 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H) ; 4,09 (dd, $J = 7,5$ et $10,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,33 (t, $J = 10,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,42 (dd, $J = 7,5$ et $10,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,59 (m, 1H) ; 7,28 (dd, $J = 2,0$ et $8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; de 7,30 à 7,40 (m, 2H) ; 7,45 (dd, $J = 2,0$ et $8,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 8,15 (m étalé, 3H).

- Etape 3: Préparation du (2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-trihydroxy-N-[(3S)-5-isopropyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide (**Ex12**)



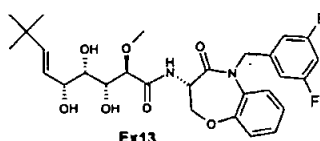
- On introduit successivement dans ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 172 mg de **2** (704 μmol), 151 mg de **26** (0,588 mmol), 254 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (2,11 mmol) dans 3 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 3 jours. On concentre sous vide. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice [40 g, éluant Heptane/AcOEt- en gradient AcOEt 10 à 100%]. On recueille 181 mg de produit attendu **Ex12**.

ES : $m/z = 463 (\text{M}-\text{H}^+)$

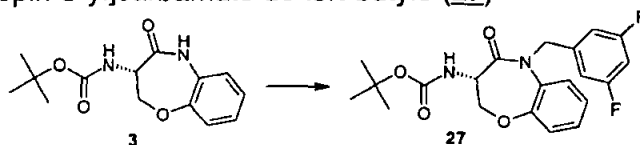
- $[\alpha]_D : -84,2 \pm 1,4$ ($c=2,028 \text{ mg/0.5 mL CH}_3\text{OH}$)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 1,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H) ; 1,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; de 4,20 à 4,35 (m, 4H) ; de 4,51 à 4,65 (m, 3H) ; 5,29 (dd, $J = 7,5$ et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 7,23 (dd, $J = 2,0$ et 8,0 Hz, 1H) ; de 7,26 à 7,38 (m, 2H) ; 7,42 (dd, $J = 2,0$ et 8,0 Hz, 1H) ; 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ex13: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-5-(3,5-difluorobenzyl)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide



Etape 1: Préparation du [(3*S*)-5-(3,5-difluorobenzyl)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**27**)

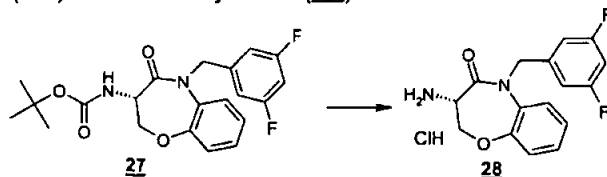


Dans un ballon de 10 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 1 mL de THF et 43 mg d'hydru de sodium en suspension à 60% dans l'huile (1,08 mmol), on introduit à 20°C une solution de **3** (300 mg, 1,08 mmol) dans 1,5 mL THF. On agite le milieu pendant 1 h, puis ajoute 0,446 mg (2,16 mmol) de bromure de 3,5-difluorobenzyle. On agite pendant 1 nuit, puis on ajoute 5 mL d'eau, et extrait 3 fois avec 15 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (20g, éluant Heptane/AcOEt- *en gradient* AcOEt 5 à 50%). On recueille 313 mg de produit attendu **27**.

ES : $m/z = 405 \text{ MH}^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,35 (s, 9H) ; de 4,32 à 4,53 (m, 3H) ; 4,98 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 5,27 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,04 (tt, $J = 2,0$ et 9,0 Hz, 1H) ; de 7,18 à 7,30 (m, 4H) ; 7,43 (m, 1H).

Etape 2: Préparation du (3*S*)-3-amino-5-(3,5-difluorobenzyl)-2,3-dihydro-1,5-benzoxazépin-4(5*H*)-one chlorhydrate (**28**)



- On reprend 300 mg de **27** (0,74 mmol) dans un ballon de 50 mL et on ajoute 4,8 mL de dioxane et 5,6 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 1 nuit à TA sous argon. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu avec 5 mL de CH₂Cl₂ puis 100 mL d'éther isopropylique. Le solide formé est essoré et séché sous vide. On récupère ainsi 234 mg de produit attendu **28** (solide blanc).

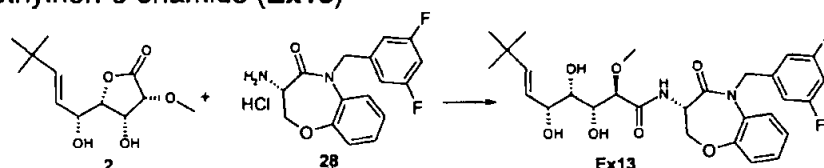
PF : 208 +/- 1°C

[α]_D : - 196,5 +/- 2,6 c = 2,294 mg/0,5 mL MeOH

ES : m/z = 305 MH⁺ ; 327 MNa⁺

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): De 4,28 à 4,62 (m, 3H) ; 5,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,25 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 7,10 (tt, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H) ; de 7,24 à 7,35 (m, 3H) ; 7,46 (m, 1H) ; 8,33 (s large, 3H).

- 15 Etape 3: Préparation du (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-5-(3,5-difluorobenzyl)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide (**Ex13**)



- 20 On introduit successivement dans ballon de 10 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 132 mg de **2** (540 μmol), 230 mg de **28** (0,675 mmol), 404 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (2,43 mmol) dans 3,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 2 jours. On concentre sous vide. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice [40 g, éluant Heptane/AcOEt- en gradient AcOEt 30 à 100%). On recueille 96 mg de produit attendu **Ex12**.

[α]_D : - 123,4 +/- 1,8 c = 2,065 mg/0,5 mL MeOH

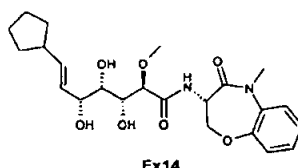
- 25 PF : 71,6 +/- 1°C

ES : ES : m/z = 549 MH⁺

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,22 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; 3,51 (m, 1H) ; 3,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; de 4,21 à 4,55 (m, 5H) ; 4,80 (m, 1H) ; 4,98 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 5,23 à 5,35 (m, 2H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 6,92 (m, 2H) ; 7,07 (tt, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H) ; de 7,20 à 7,30 (m, 3H) ; 7,48 (m, 1H) ; 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

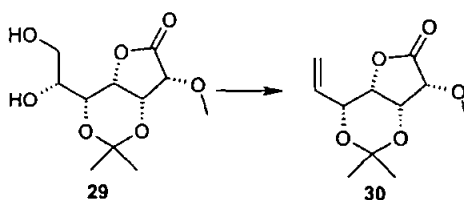
Ex14: (2R,3R,4S,5R,6E)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-[(3S)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide

34



Ex14

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 (**30**)



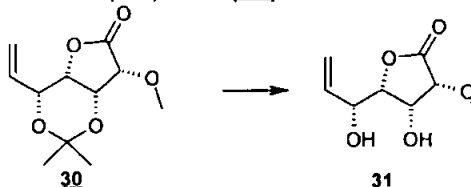
5

- Dans un ballon de 4000 mL, équipé d'une agitation mécanique, on charge sous azote 178,2 g de PPh_3 (0,679 mol), 84,1 g d'imidazole (1,235 mol), et 2430 mL de THF anhydre. On additionne avec précaution 156,8 g d'iode bisublimé (0,618 mol) en maintenant la température du mélange réactionnel à 30°C. On porte ce milieu au reflux (66°C) durant 1 h, puis on ajoute progressivement 81 g de **29** (0,309 mol) (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrits dans Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865) à 66°C +/- 2°C. Le milieu homogène ainsi obtenu est chauffé au reflux pendant 3 h. On laisse revenir à 20°C +/- 5°C, puis on coule 1000 mL d'une solution de NaHCO_3 à 10% (effervescence, athermique) (pH 8,0-8,5). Ensuite on additionne 185,5 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ jusqu'à la décoloration quasi totale (apparition d'un précipité minéral). Après agitation à 20°C +/- 5°C pendant 30 minutes, on filtre et rince avec du THF le solide. Le filtrat THF/ H_2O est concentré partiellement à l'évaporateur rotatif à une température inférieure à 35°C. Le concentrat aqueux est saturé avec NaCl et extrait avec 1500ml de CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée à sec. Le résidu est repris dans 2000 mL d'un mélange H_2O /Acétone (75/25), les insolubles sont filtrés, et rincés avec le mélange H_2O /Acétone (75/25). Les filtrats sont concentrés à l'évaporateur rotatif à 50°C et 20 mbars, et filtrés de nouveau sur un verre fritté (porosité N°4). La phase aqueuse est saturée avec NaCl, est extraite 3 fois avec CH_2Cl_2 (1000 mL, 500 mL, et 250 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées à sec pour donner 60 g de produit brut, qui est dissout dans 250 mL de CH_2Cl_2 . On ajoute ensuite dans la solution 30 g de silice. Après agitation pendant 15 min, on filtre la silice, rince 2 fois avec de CH_2Cl_2 (250 mL et 100 mL). Le filtrat est concentré à sec et séché sous 1 mbar à 20°C pour donner 54,8 g de produit attendu **30** (solide blanc)

L14

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

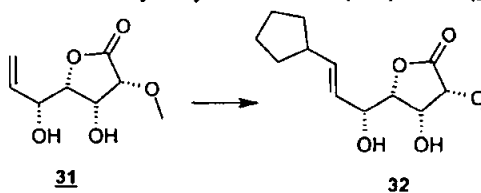
- 5 Etape 2: Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-[(1*R*)-1-hydroxyprop-2-én-1-yl]-3-méthoxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**31**)



Dans un ballon de 100 mL contenant 1,0 g de **30** (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 **31** attendu (solide blanc).

15 MS : m/z = 211 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,42 (s, 3H) ; 3,98 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; de 4,25 à 4,34 (m, 3H) ; 5,22 (dm, J = 10,5 Hz, 1H) ; 5,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 5,44 (d partiellement masqué, J = 16,5 Hz, 1H) ; 5,46 (m, 1H) ; 5,97 (m, 1H).

- 20 Etape 3: Préparation du (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 (**32**)

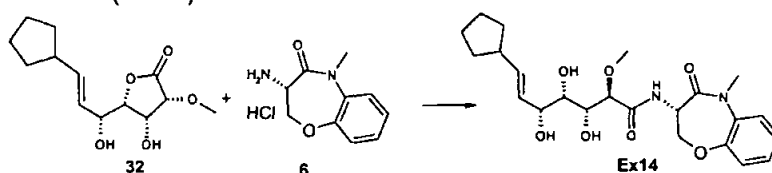


25 Dans un ballon de 250 mL, on ajoute 2 g de **31** (10,63 mmol), 4,22g de vinylcyclopentane (43,92 mmol), 80 mL de CH_2Cl_2 et 226 mg de catalyseur de Grubbs 2 $^\circ$ génération ($\text{C}_4\text{H}_6\text{SiCl}_2\text{N}_2\text{PRu}$, PM 848,98, 0,266 mmol). On agite le milieu pendant 2 h à TA puis chauffe 4h à 45°C. On filtre l'insoluble puis évapore le solvant, le brut (3,39 g) est chromatographié sur une cartouche de silice (150 g) en éluant avec un mélange Heptane/AcOEt (50/50). On obtient 1,39 g de produit attendu **32** (solide blanc).

30 MS : m/z = 279 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

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



- 10 On introduit successivement dans un ballon de 100 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 1,9 g de **32** (7,41 mmol), 1,7 g de **6** (7,41 mmol), 2,59 g de 2-éthylhexanoate de sodium (15,57 mmol) dans 15,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 88 h. On ajoute 45 mL d'AcOEt au milieu réactionnel. On lave successivement avec 15 mL d'eau, 15 mL d'une solution de HCl (0,5N), 10 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (330 g, éluant, AcOEt/Heptane : 90/10). On recueille 2,54 g de produit attendu **Ex14** (Solide Blanc).

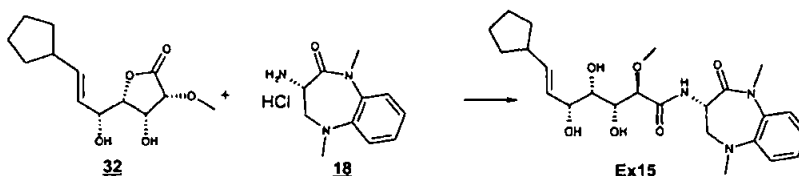
[α]_D : - 101,8+/- 1,7 $c = 1,775$ mg/0,5 mL MeOH

PF : 85 +/- 1°C

- 20 Micronalyse: C=61.32% H=6.81% N=6.22%. C=61.48% H=7.25% N=6.27%

- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,21 (m, 2H) ; de 1,42 à 1,76 (m, 6H) ; 2,38 (m, 1H) ; 3,20 (s, 3H) ; de 3,22 à 3,53 (m partiellement masqué, 5H) ; 3,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; de 4,22 à 4,40 (m, 4H) ; 4,54 (s large, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 5,35 (dd, $J = 7,0$ et 16,0 Hz, 1H) ; 5,58 (dd, $J = 7,0$ et 16,0 Hz, 1H) ; 7,22 (dd, $J = 2,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; 7,49 (dd, $J = 2,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) .

- 30 **Ex15:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-1,5-diméthyl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1,5-benzodiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxyhept-6-énamide

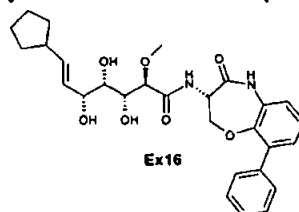


On introduit successivement dans ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 208 mg de **32** (852 μ mol), 198 mg de **18** (0,712 mmol), 473 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (2,848 mmol) dans 5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 2 jours. On concentre sous vide. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice [50 g, éluant AcOEt/AcOEt-isopropanol (50/50), en gradient AcOEt-isopropanol (50/50) : 0 à 30%]. On recueille 172 mg de produit attendu **Ex15**.

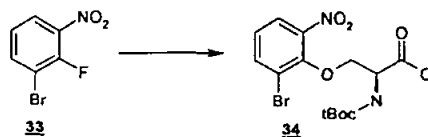
ES: 462 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,21 (m, 2H) ; de 1,45 à 1,77 (m, 6H) ; 2,39 (m, 1H) ; 2,71 (s, 3H) ; 3,11 (dd, J = 7,5 et 10,0 Hz, 1H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,24 (s, 3H) ; 3,30 (m partiellement masqué, 1H) ; 3,38 (dd, J = 10,0 et 12,0 Hz, 1H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 4,41 (m, 1H) ; 4,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 5,36 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,58 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; de 7,11 à 7,19 (m, 2H) ; 7,28 (dt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,38 (dd, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ex16: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-4-oxo-9-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide



Etape 1: Préparation de *O*-(2-bromo-6-nitrophényl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-sérine (**34**)

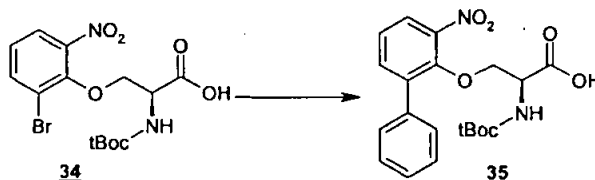


Dans un tricol de 1 L contenant 250 ml de DMF et 5,0 g de L-Boc-Sérine (24,37 mmol), à 0°C, on ajoute par portion 2,00 g de d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (50 mmol). On agite à TA pendant 4h. Ensuite On transvase lentement, à 0°C, cette solution dans un tricol contenant 250 ml DMF et 5,90 g de 2-fluoro-3-bromo-nitrobenzène **33** (26,81 mmol). On laisse le milieu réactionnel revenir à TA et agite pendant 1 nuit. On ajoute 1 L d'AcOEt, et lave 2 fois avec 500 mL d'eau saturée d'acide citrique. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et enfin évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (600 g, éluant CH₂Cl₂/MeOH, en

gradient MeOH: 0,5 à 10%). On obtient 4,5 g de produit attendu **34** (huile jaune).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,40 (s, 9H) ; 4,35 (s large, 3H) ; 6,93 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,95 (m, 1H) ; 8,01 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 13,0 (m étalé, 1H)

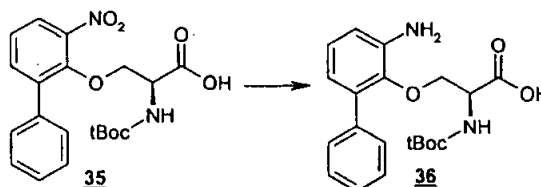
Etape 2: Préparation de *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*O*-(3-nitrobiphényl-2-yl)-L-sérine (**35**)



- 10 Dans un ballon de 100 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 16 mL d'eau, 5 mL de dioxane et 1 g de **34** (2,47 mmol), on introduit 331 mg d'acide phenylboronique (2,72 mmol), 50,3 mg de chlorure de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium (C₃₅H₃₀Cl₄FeP₂Pd, PM 816,65, 0,025 mmol) et 3,22 g de carbonate de césium (9,87 mmol). On chauffe à 100°C le milieu sous agitation pendant 1 h. On concentre le dioxane, et acidifie la phase aqueuse à pH 2-3, extrait 2 fois avec 50 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (150 g, éluant CH₂Cl₂/MeOH, *en gradient MeOH*: 1 à 5%). On recueille 500 mg de produit attendu **35** (Huile Jaune).

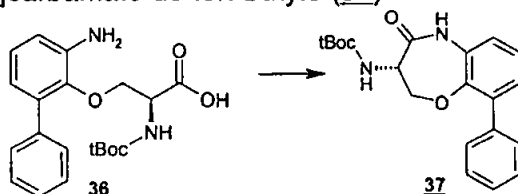
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,37 (s, 9H) ; 3,72 (dd, J = 4,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 3,84 (dd, J = 6,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 4,00 (m, 1H) ; 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; de 7,38 à 7,52 (m, 4H) ; 7,56 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,68 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,88 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 12,75 (m étalé, 1H).

Etape 3: Préparation de *O*-(3-aminobiphényl-2-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-sérine (**36**)



- 30 Dans un autoclave contenant 500 mg de **35** (1,243 mmol), 54 mg de Pd/C (10%) et 33 mL d'EtOH, on hydrogène sous 2 bars pendant 10 h à 20°C. Après filtration du catalyseur sur célite, on évapore le solvant et obtient 284 mg de produit attendu **36** qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

Etape 4: Préparation du [(3*S*)-4-oxo-9-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (**37**)

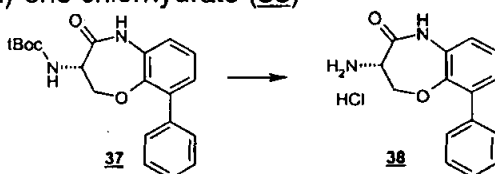


Dans un tricol de 25 mL contenant 284 mg de **36** (0,763 mmol), 6,2 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,136 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (147,8 mg, 0,906 mmol), et 10 minute après, 0,102 ml de TEA (0,731 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 20 ml d'AcOEt, puis lave avec 2 fois 20 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 160 mg de produit attendu **37**.

ES : m/z = 353 (M-H⁺)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,37 (s, 9H) ; de 4,12 à 4,28 (m, 2H) ; 4,43 (m, 1H) ; 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,10 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,16 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,33 à 7,51 (m, 5H) ; 9,97 (s, 1H).

Etape 4: Préparation du (3*S*)-3-amino-9-phényl-2,3-dihydro-1,5-benzoxazépin-4(5*H*)-one chlorhydrate (**38**)

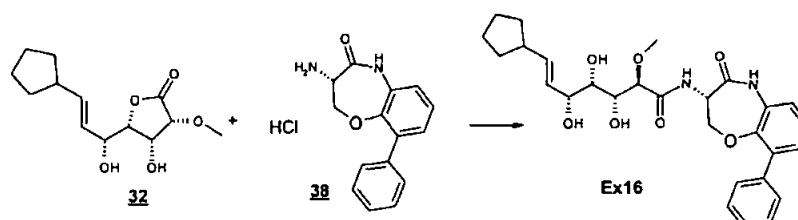


Dans un ballon de 25 mL contenant 160 mg de **37** (0,452 mmol), on ajoute 3,4 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite durant 4 h à TA sous argon. On concentre le dioxane, reprend avec 15 mL d'éther isopropylique. On délite le solide formé. On obtient après filtration 113 mg d'amine **38** (solide crème) sous forme de chlorhydrate.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): De 4,31 à 4,51 (m, 3H) ; 7,15 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,19 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,35 à 7,52 (m, 5H) ; 8,52 (s large, 3H) ; 10,55 (s, 1H).

Etape 5: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-4-oxo-9-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex16**)

40

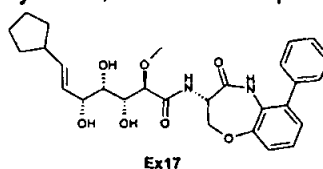


On introduit successivement dans un tube Wheatton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **32** (390 μ mol), 113 mg de **38** (390 μ mol), 162 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,98 mmol) dans 2 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On concentre le milieu réactionnel à sec. Les résidus sont chromatographiés sur une cartouche de silice (8 g, éluant AcOEt). On recueille 79 mg de produit attendu **Ex16**.

MS : $m/z = 533 [M+Na]^+$, $511 [M+H]^+$

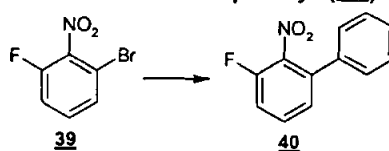
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,21 (m, 2H) ; de 1,42 à 1,77 (m, 6H) ; 2,38 (m, 1H) ; 3,21 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,35 (m masqué, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; de 4,15 à 4,33 (m, 4H) ; 4,52 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H) ; 4,79 (m, 1H) ; 5,35 (dd, $J = 7,0$ et $16,0$ Hz, 1H) ; 5,59 (dd, $J = 8,0$ et $16,0$ Hz, 1H) ; 7,11 (dd, $J = 2,0$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 7,19 (dd, $J = 2,0$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; de 7,41 à 7,51 (m, 4H) ; 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 10,1 (s, 1H).

Ex17: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-4-oxo-6-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide



Ex17

20 Etape 1: Préparation du 3-fluoro-2-nitrobiphényl (**40**)



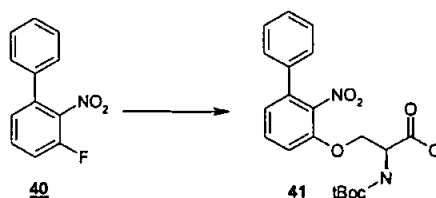
Dans un ballon de 250 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 54 mL d'eau, 18 mL de dioxane et 1,8 g de **39** (8,18 mmol), on introduit 1,1 g d'acide phenylboronique (9,0 mmol), 167 mg de chlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène palladium (C₃₅H₃₀Cl₄FeP₂Pd, PM 816,65, 0,025 mmol) et 10,7 g de carbonate de césium (32,7 mmol). On chauffe à 100°C le milieu sous agitation pendant 1 h. ON concentre le dioxane, et extrait 2 fois avec 50 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont

séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées à sec. On obtient 1,34 g de produit attendu **40** (Huile Jaune).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 7,40 (m, 2H) ; de 7,42 à 7,56 (m, 4H) ; 7,66 (dt, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,78 (dt, J = 6,0 et 9,0 Hz, 1H).

5

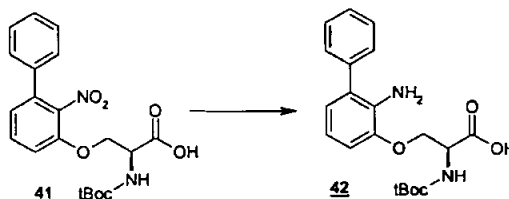
Etape 2: Préparation de *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*O*-(2-nitrobiphényl-3-yl)-L-sérine (**41**)



Dans un tricol de 250 mL contenant 64 ml de DMF et 1,26 g de L-Boc-Serine (6,12 mmol), à 0°C, on ajoute par portion 0,735 g de d'hydruure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (18,4 mmol). On agite 1h à froid puis 2h à TA. Ensuite on refroidit à 0°C, on additionne goutte à goutte une solution de **40** (1,33 g 6,12 mmol) dans 50 ml DMF. On laisse le milieu réactionnel revenir à TA et agite pendant 1 nuit. On ajoute 250 mL d'AcOEt, et lave 2 fois avec 250 mL d'une solution aqueuse saturée d'acide citrique. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et enfin évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (150 g, éluant CH₂Cl₂/MeOH, en gradient MeOH : 0,5 à 5%). On obtient 280 mg de produit attendu **41** (huile jaune).

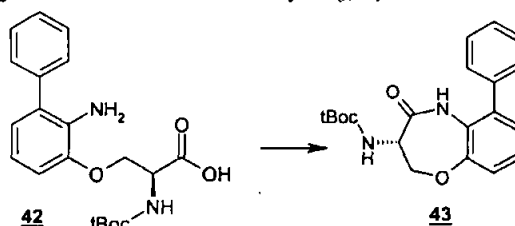
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,38 (s, 9H) ; de 4,28 à 4,49 (m, 3H) ; 7,03 (d large, J = 80, Hz, 1H) ; 7,11 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,32 (m, 2H) ; 7,38 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,40 à 7,52 (m, 3H) ; 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 13,05 (m étalé, 1H).

Etape 3: Préparation de *O*-(2-aminobiphenyl-3-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-sérine (**42**)



Dans un autoclave contenant 280 mg de **41** (0,696 mmol), 30 mg de Pd/C (10%) et 18 mL de MeOH, on hydrogène sous 2 bars pendant 10 h à 20°C. Après filtration du catalyseur sur célite, on évapore le solvant et obtient 260 mg de produit attendu **42** qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

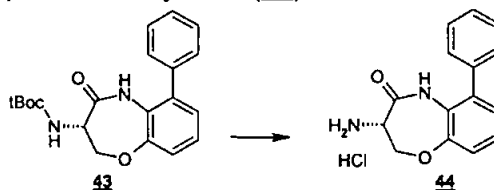
Etape 4: Préparation du [(3*S*)-4-oxo-6-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]carbamate de *tert*-butyle (43**)**



5 Dans un tricol de 25 mL contenant 260 mg de **42** (0,70 mmol), 6,5 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,143 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (156 mg, 0,96 mmol), et 10 minute après, 0,109 ml de TEA (0,77 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 25 ml d'AcOEt, puis lave avec 2 fois 25 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (24 g, éluant Heptane/AcOEt, en gradient AcOEt : 25 à 75%). On obtient 85 mg de produit attendu **43**.

ES : $m/z = 353$ (M-H⁺)

15 Etape 4: Préparation du (3*S*)-3-amino-6-phényl-2,3-dihydro-1,5-benzoxazépin-4(5*H*)-one chlorhydrate (**44**)



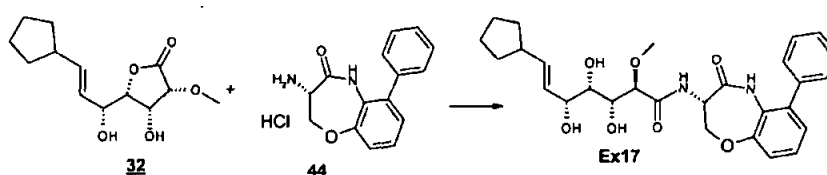
Dans un ballon de 25 mL contenant 85 mg de **43** (0,24 mmol), on ajoute 2 mL de dioxane et 1,8 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite durant 4 h à TA sous argon. On concentre le dioxane, reprend avec 10 mL d'éther isopropylique. On délite avec l'éther isopropylique le solide formé. On obtient après filtration 60 mg d'amine **44** (solide crème) sous forme de chlorhydrate.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: De 4,32 à 4,65 (m, 3H) ; de 7,15 à 7,50 (m, 8H) ; 8,20 (m étalé, 3H) ; 9,75 (s, 1H).

25

Etape 5: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-4-oxo-6-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex17**)

43

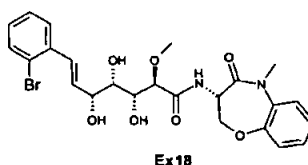


On introduit successivement dans un tube Wheatton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 53 mg de **32** (207 μ mol), 60 mg de **44** (207 μ mol), 86 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,52 mmol) dans 1 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On concentre le milieu réactionnel à sec. Les résidus sont chromatographiés sur une cartouche de silice (4 g, éluant AcOEt). On recueille 45 mg de produit attendu **Ex17** (solide crème).

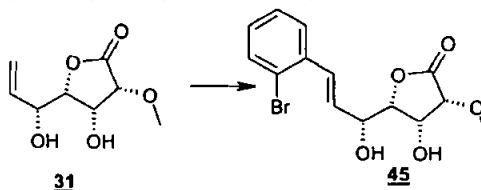
MS : $m/z = 533 [M+Na]^+$, $511 [M+H]^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,23 (m, 2H) ; de 1,43 à 1,75 (m, 6H) ; 2,39 (m, 1H) ; 3,23 (s, 3H) ; 3,52 (m, 1H) ; 3,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; de 4,30 à 4,45 (m, 5H) ; 4,56 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H) ; 4,83 (m, 1H) ; 5,38 (dd, $J = 7,5$ et $16,0$ Hz, 1H) ; 5,59 (dd, $J = 8,5$ et $16,0$ Hz, 1H) ; de 7,18 à 7,25 (m, 2H) ; 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,36 à 7,50 (m, 5H) ; 8,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 9,35 (s, 1H).

Ex18: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-bromophényl)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide



Etape : Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-(2-bromophényl)-1-hydroxyprop-2-én-1-yl]-4-hydroxy-3-méthoxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**45**)



Dans un ballon de 100 mL, on ajoute 400 mg de **31** (2,13 mmol), 1,56 g de 2-bromostyrène (8,5 mmol), 1 mL de THF, 16 mL de CH_2Cl_2 et 54 mg de catalyseur de Grubbs 2^o génération (C₄₆H₆₅Cl₂N₂PRu, PM 848,98, 0,06 mmol). On agite le milieu pendant 24 h à TA. On évapore le solvant, le brut (1,9 g) est chromatographié sur une cartouche de silice (90 g) en éluant avec un mélange $CH_2Cl_2/MeOH$ (95/5). On obtient 190 mg de produit attendu **45**.

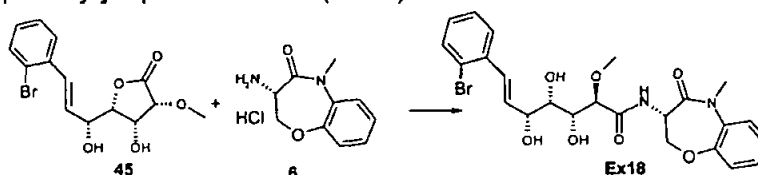
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,42 (s, 3H) ; 4,10 (dd, $J = 3,0$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 4,29 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H) ; 4,47 (m, 1H) ; 4,51 (m, 1H) ; 5,56 (d,

53

J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 6,43 (dd, J = 4,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 7,08 (dd, J = 1,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 7,22 (dt, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,39 (dt, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,63 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H).

5

Etape 2: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-bromophényl)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex18**)

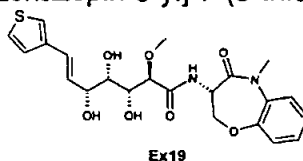


- 10 On introduit successivement dans un ballon de 10 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 90 mg de **45** (0,22 mmol), 51 mg de **6** (0,22mmol), 93 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,56 mmol) dans 2,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 20 mL de CH₂Cl₂ au milieu réactionnel. On lave successivement avec 10 mL d'une solution de HCl (1 N),
- 15 10 mL d'eau saturé en NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (9 g, éluant, AcOEt/Heptane : 85/15). On recueille 49 mg de produit attendu **Ex18** (Solide Blanc).

ES : m/z = 533 (M-H⁺)

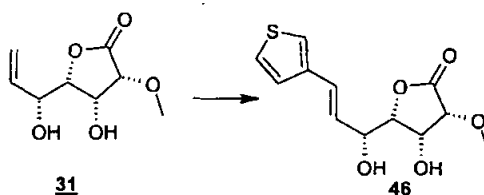
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 3,22 (s, 3H) ; de 3,23 à 3,32 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,48 (m, 1H) ; 3,59 (m, 1H) ; 3,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 4,22 (m, 1H) ; 4,32 (m, 2H) ; 4,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 4,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 4,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 6,33 (dd, J = 6,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 6,82 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 7,22 à 7,39 (m, 5H) ; 7,48 (dd,
- 25 J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,55 à 7,64 (m, 2H) ; 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ex19: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-7-(3-thiényle)hept-6-énamide



- 30 Etape 1: Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-[(1*R*,2*E*)-1-hydroxy-3-(3-thiényle)prop-2-én-1-yl]-3-méthoxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**45**)

45

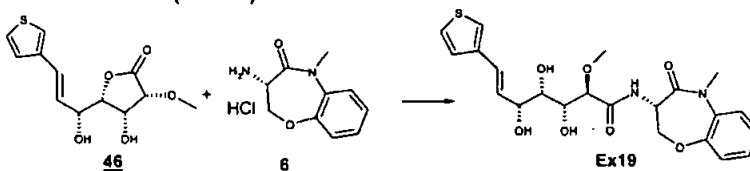


- Dans un ballon de 50 mL, on ajoute 200 mg de **31** (1,06 mmol), 0,486 g de 3-vinylthiophène (4,4 mmol), 8 mL de CH₂Cl₂ et 27 mg de catalyseur de Grubbs 2^e génération (C₄₆H₆₅Cl₂N₂PRu, PM 848,98, 0,03 mmol). On agite le milieu pendant 24 h à TA, puis chauffe 1 h à 40°C. On évapore le solvant. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (20 g, éluant, AcOEt/Heptane : 65/35). On obtient 100 mg de produit attendu **46**.

ES : m/z = 269 (M-H⁺)

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 3,41 (s, 3H) ; 4,07 (dd, J = 3,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 4,28 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 4,39 (m, 1H) ; 4,42 (m, 1H) ; 5,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 5,48 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 6,20 (dd, J = 5,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 6,76 (d large, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,30 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,46 (d large, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,52 (dd, J = 3,0 et 5,0 Hz, 1H).

- 15 Etape 2: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-7-(3-thiényl)hept-6-énamide (**Ex19**)



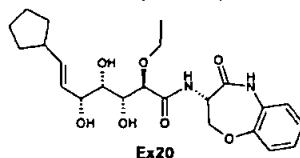
- On introduit successivement dans un ballon de 10 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 98 mg de **46** (0,36 mmol), 83 mg de **6** (0,36 mmol), 151 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,91 mmol) dans 1,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 20 h. On ajoute 20 mL de CH₂Cl₂ au milieu réactionnel. On lave successivement avec 10 mL d'une solution de HCl (1 N), 10 mL d'eau saturé en NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (20 g, éluant, CH₂Cl₂/isopropanol : 95/5). On recueille 67 mg de produit attendu **Ex19** (poudre).

MS : m/z = 485 [M+Na]⁺, 463 [M+H]⁺

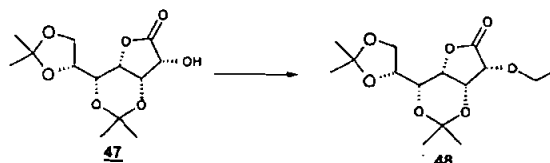
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 3,22 (s, 3H) ; de 3,22 à 3,33 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,43 (m, 1H) ; 3,53 (m, 1H) ; 3,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 4,11 (m, 1H) ; 4,32 (m, 2H) ; 4,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H) ; 4,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 4,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 6,09 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ;

6,53 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) ; 7,21 (dd, $J = 2,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,22 à 7,34 (m, 3H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,49 (m, 2H) ; 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) .

Ex20: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-2-éthoxy-3,4,5-trihydroxy-*N*-[(3*S*)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide



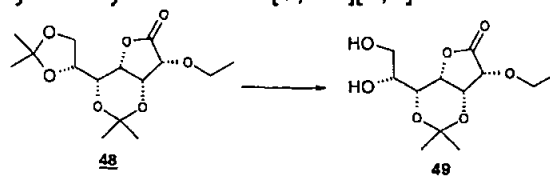
Etape 1 : Préparation (4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-4-[(4*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]-7-éthoxy-2,2-diméthyltétrahydro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-one (**48**)



Dans un ballon de 100 mL contenant 24 mL de CH_2Cl_2 et 4,0 g de **47** (13,87 mmol) (qui peut être préparé selon les modes opératoires décrits dans Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865), à 0°C, on ajoute 8 mL d'iodoéthane (15,44 g, 99 mmol), 9,7 g d'oxyde d'argent et 180 μL d'eau. Le ballon est recouvert immédiatement d'aluminium. On laisse le milieu réactionnel revenir à TA et gîte pendant 24h. On dilue le milieu avec 15 mL de CH_2Cl_2 , puis filtre les précipités noirs. Le filtrat est évaporé à sec, puis empâté dans 20 mL d'éther éthylique. Après essorage, lavage avec de l'éther et séchage sous vide à 35°C, on obtient 2,64 g de produit attendu **48**.

MS : $m/z = 317$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etape 2 : Préparation du (4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-4-[(1*R*)-1,2-dihydroxyéthyl]-7-éthoxy-2,2-diméthyltétrahydro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-one (**49**)



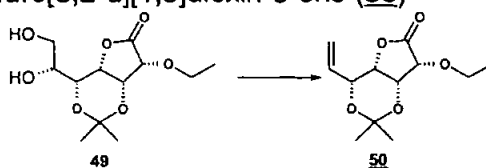
Dans un tricol de 100 mL contenant 16 mL d'eau et 16 mL d'acide acétique, on introduit 2,62 g de **48** (8,28 mmol). On agite le milieu pendant 24 h à TA puis concentre sous vide le milieu réactionnel. On délite les résidus avec 25 mL d'éther isopropylique, filtre et sèche sous vide. On obtient 2,15 g de produit attendu **49** (solide blanc).

MS : $m/z = 299$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ; 1,25 (s, 3H) ; 1,41 (s, 3H) ; 3,35 (m, 1H) ; de 3,48 à 3,73 (m, 4H) ; 3,92 (dd, $J = 2,0$ et 9,0 Hz, 1H) ; 4,37 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 4,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 4,58 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H) ; 4,74 (dd, $J = 2,0$ et 4,0 Hz, 1H) ; 4,91 d, $J = 6,0$ Hz, 1H).

5

Etape 3: Préparation de (4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-7-éthoxy-2,2-diméthyl-4-vinyltétrahydro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-one (**50**)



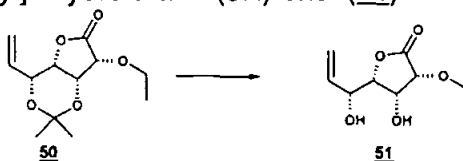
Dans un tricol de 250 mL contenant 2,15 g de **49** (7,78 mmol) et 100 mL de toluène, sous agitation et sous atmosphère d'argon, on ajoute 2,12 g d'imidazole (31,13 mmol) et 10,37 g de triphenylphosphine supporté par un copolymère de styrène (Fluka, cas: 39319-11-4, 31,13 mmol). On porte le milieu au reflux, et ajoute par petites portions 5,93 g d'iode (23,35 mmol). On continue le chauffage pendant 2h, puis refroidit, filtre la résine, lave avec 20 mL de toluène, et 50mL d'AcOEt. Le filtrat est lavé 2 fois avec 150 mL d'une solution d'eau saturée de NaHCO_3 . La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (250g, éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - en gradient MeOH 0 à 10%). On recueille 800 mg de produit attendu **50**.

20 MS : $m/z = 265$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ; 1,30 (s, 3H) ; 1,48 (s, 3H) ; 3,59 (m, 1H) ; 3,69 (m, 1H) ; 4,21 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 4,52 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,77 (dd, $J = 2,0$ et 4,0 Hz, 1H) ; 5,23 (td, $J = 2,0$ et 10,5 Hz, 1H) ; 5,34 (td, $J = 2,0$ et 17,0 Hz, 1H) ; 5,33 (m, 1H).

25

Etape 4 : Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-3-éthoxy-4-hydroxy-5-[(1*R*)-1-hydroxyprop-2-én-1-yl]dihydrofuran-2(3*H*)-one (**51**)

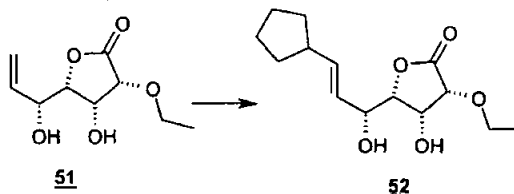


30 Dans un ballon de 25 mL conteant 13 mL d'eau et 800 mg de **50** (3,30 mmol), on ajoute 2,8 mL de TFA. On agite le milieu pendant 2 h à TA puis dilue le milieu avec 200 mL d'eau, congèle et lyophilise. On obtient 550 mg de produit attendu **51** (solide blanc floconneux).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ; 3,64 (q large, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 3,98 dd, $J = 3,0$ et 9,0 Hz, 1H) ; 4,29 (m, 2H) ; 4,36

(d, $J = 4,0$ Hz, 1H) ; 5,21 (td, $J = 1,5$ et $10,5$ Hz, 1H) ; 5,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 5,42 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H) ; 5,43 (td, $J = 1,5$ et $17,5$ Hz, 1H) ; 5,96 (ddd, $J = 4,5 - 10,5$ et $17,5$ Hz, 1H).

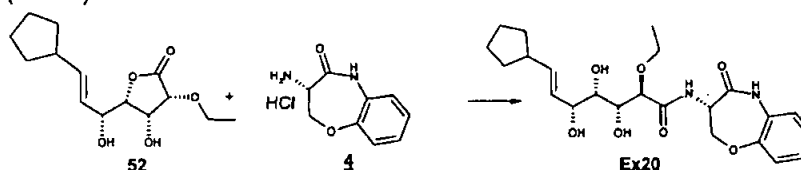
- 5 Etape 5: Préparation du (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-cyclopentyl-1-hydroxyprop-2-én-1-yl]-3-éthoxy-4-hydroxydihydrofuran-2(3*H*)-one (**52**)



- Dans un ballon de 50 mL, on ajoute 550 mg de **51** (2,47 mmol), 0,987 g de vinylcyclopentane (10,26 mmol), 18 mL de CH_2Cl_2 et 63 mg de catalyseur de Grubbs 2^o génération (C₄₆H₆₅Cl₂N₂PRu, PM 848,98, 0,030 mmol). On agite le milieu pendant 24 h à TA puis, on filtre l'insoluble, évapore le solvant. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (40 g, éluant AcOEt/Heptane - en gradient AcOEt : 50 à 100%). On obtient 85 mg de produit attendu **52**.
- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ; 1,27 (m, 2H) ; de 1,47 à 1,79 (m, 6H) ; 2,44 (m, 1H) ; 3,62 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 3,95 (dd, $J = 2,5$ et $9,0$ Hz, 1H) ; de 4,20 à 4,28 (m, 2H) ; 4,33 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H) ; 5,17 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 5,35 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H) ; 5,49 (dd, $J = 5,5$ et $16,0$ Hz, 1H) ; 5,81 (dd, $J = 8,0$ et $16,0$ Hz, 1H).

20

- Etape 6: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-2-éthoxy-3,4,5-trihydroxy-*N*-[(3*S*)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex20**)



- 25 On introduit successivement dans un tube Wheatton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 110 mg de **52** (407 μmol), 87 mg de **4** (407 μmol), 169 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,02 mmol) dans 2 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On concentre le milieu réactionnel à sec. Les résidus sont chromatographiés sur une cartouche de silice (8 g, éluant AcOEt). On recueille 75 mg de produit attendu **Ex20**.

30

MS : $m/z = 471$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺, 449 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ; 1,23 (m, 2H) ; de 1,43 à 1,77 (m, 6H) ; 2,39 (m, 1H) ; de 3,23 à 3,55 (m partiellement

masqué, 4H) ; 3,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; de 4,23 à 4,40 (m, 4H) ; 4,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 4,69 (m, 1H) ; 5,39 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,59 (dd, J = 8,0 et 16,0 Hz, 1H) ; de 7,13 à 7,18 (m, 4H) ; 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 10,05 (s, 1H).

5

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 2 (Papp single point = $52 \cdot 10^{-7}$ 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.

10

L'activité antiproliférative des produits des exemples du tableau 1 a été déterminée par mesure de l'inhibition de la prolifération cellulaire de cellules HCT116.

Les cellules sontensemencées dans un milieu de culture cellulaire à une concentration de 10 000 cellules par puits, dans 0.17 mL de milieu, et 20 µL de produit à tester, à différentes concentrations, et 10 µL de Thymidine [methyl-14C] (100 µCi/ml – activité spécifique 47.90 mCi/mmol; NEN Technologies référence NEC568 batch 3550-001) sont ajoutés, puis les cellules sont incubées à 37°C et 5% de CO₂.

15

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).

20

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

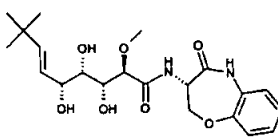
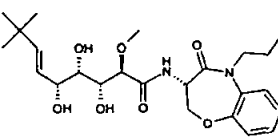
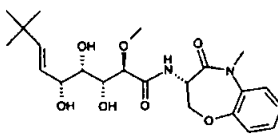
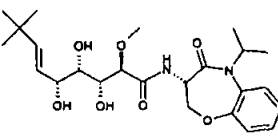
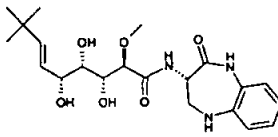
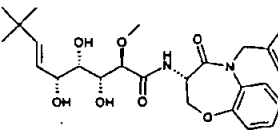
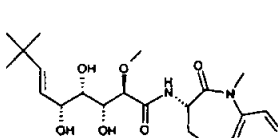
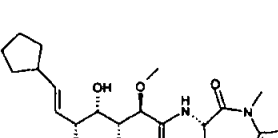
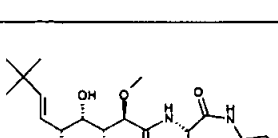
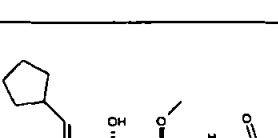
25

30

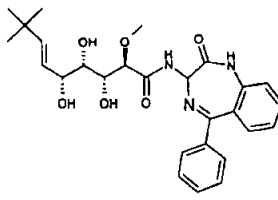
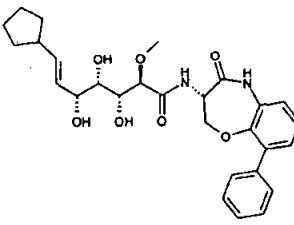
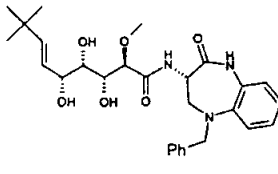
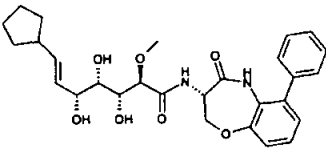
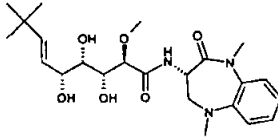
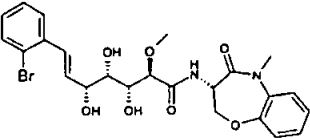
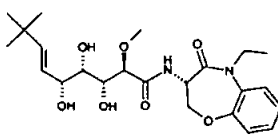
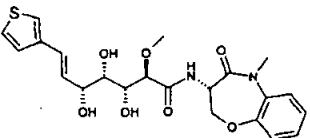
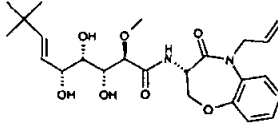
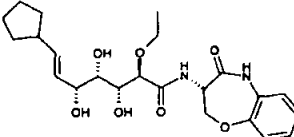
Les valeurs d'IC50 sont calculées à l'aide de l'équation 205 du logiciel XLFit (IDBS company, UK) par analyse de régression non linéaire utilisant l'algorithme Marquardt (Donald W. MARQUARDT, J.Soc.industry.appl, vol 11, No. 2, June, 1963).

Les produits du tableau 1 présentent une IC50 sur les cellules HCT116 généralement inférieure à 30µM et de préférence inférieure à 100nM. Par exemple, le composé de l'exemple 1 a une IC50 de 60 nM, le composé de l'exemple 2 a une IC50 de 32 nM, le composé de l'exemple 3 a une IC50 de 88nM, le composé de l'exemple 4 a une IC50 de 45 nM, le composé de l'exemple 5 a une IC50 de 28 nM.

- Tableau 1 -

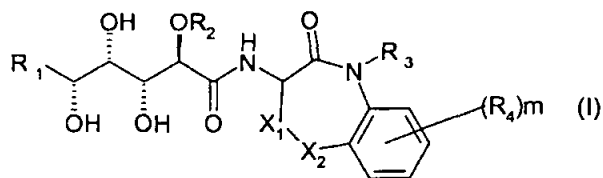
Exemple	Structure	Exemple	Structure
Ex1		Ex11	
Ex2		Ex12	
Ex3		Ex13	
Ex4		Ex14	
Ex5		Ex15	

60

Ex6		Ex16	
Ex7		Ex17	
Ex8		Ex18	
Ex9		Ex19	
Ex10		Ex20	

REVENDICATIONS

1. Produit de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

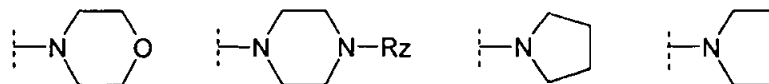
- 5 a) R_1 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyl(C1-C12)alkyle, cycloalkyl(C2-C12)alcényle, cycloalkyl(C2-C12)alcynyle, hétérocyclyl(C1-C12)alkyle, hétérocyclyl(C2-C12)alcényle, hétérocyclyl(C2-C12)alcynyle, aryl(C1-C12)alkyle, aryl(C2-C12)alcényle, aryl(C2-C12)alcynyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C2-C12)alcényle, hétéroaryl(C2-C12)alcynyle, le groupe aryle de chaque R_1 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes ;
- 10 b) R_2 est sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C6)alkyle, aryl(C1-C6)alkyle, hétéroaryl(C1-C6)alkyle, aryle, hétéroaryle, (C1-C6)alkylthio(C1-C6)alkyle, di(C1-C6)alkylamino(C1-C6)alkyle, aryloxy(C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkoxy(C1-C6)alkyle ;
- 15 c) R_3 est sélectionné dans le groupe constitué par H, $\text{COO}(R_5)$, $\text{CONH}(R_5)$, $\text{CO}(R_5)$, $\text{O}(R_5)$, R_5 ;
- 20 d) R_4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, $\text{N}(R_5)_2$, 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 ou bien, deux substituants R_4 , liés à 2 carbones adjacents du phényl, forment ensemble un cycle choisi parmi

cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs R_4 ;

e) X_1 est $-\text{CH}_2-$, et X_2 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par O, $\text{N}(\text{R}_5)$, ou bien, X_1 et X_2 forment ensemble un groupe divalent indépendamment choisi parmi $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_5)-$, $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)-$, les deux substituants R_5 pouvant être identiques ou différents ;

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

g) R_5 est indépendamment choisi parmi doublet d'électrons non liant, H, (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, halogéno(C1-C12)alkyle, aryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroarylaryl(C1-C12)alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, dans lequel chaque R_5 est éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi OH, halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, aryl(C1-C4)alkyle, aryle, hétéroaryl(C1-C4)alkyl, hétéroaryle, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, CONH_2 ,



chacun des R_z est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, $\text{COO}(\text{R}_5)$, $\text{CONH}(\text{R}_5)$, $\text{CON}(\text{R}_5)_2$, $\text{CO}(\text{R}_5)$, 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 .

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est choisi parmi $-\text{C}(\text{R}_6)=\text{C}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ dans lequel R_6 , R_7 , et R_8 sont indépendamment sélectionnés parmi H, (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle.

63

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 H.
7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R_3 est méthyle.
8. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que X_1 est $-\text{CH}_2-$ et X_2 est O.
- 15 9. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que X_1 $-\text{CH}_2-$ et X_2 est $\text{N}(\text{R}_5)$ dans lequel R_5 est H ou méthyle, ou X_1 et X_2 forment ensemble un groupe divalent $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_5)-$ où R_5 est phényle.
10. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi:
 - 20 N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocycloheptèn-7-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide ;
 - N-((S)-9-méthyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocycloheptèn-7-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-
25 8,8-diméthyl-non-6-énamide ;
 - N-((S)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-3-yl)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-non-6-énamide;

64

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

- 10 (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-1-benzyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-
 benzodiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-
 énamide ;
 (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-1,5-diméthyl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-
 benzodiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-
 énamide ;
 15 (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-5-éthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-
 benzoxazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-
 énamide ;
 (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-5-allyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-
 benzoxazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-
 20 énamide;
 (2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthyl-N-[(3S)-4-
 oxo-5-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]non-6-énamide ;
 (2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-trihydroxy-N-[(3S)-5-isopropyl-4-oxo-2,3,4,5-
 tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-
 25 énamide ;
 (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-5-(3,5-difluorobenzyl)-4-oxo-2,3,4,5-
 tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-
 diméthylnon-6-énamide ;
 (2R,3R,4S,5R,6E)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-[(3S)-5-
 30 méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide ;
 (2R,3R,4S,5R,6E)-7-cyclopentyl-N-[(3S)-1,5-diméthyl-2-oxo-2,3,4,5-
 tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxyhept-6-
 énamide ;
 (2R,3R,4S,5R,6E)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-[(3S)-4-
 35 oxo-9-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide ;
 (2R,3R,4S,5R,6E)-7-cyclopentyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-[(3S)-4-
 oxo-6-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide ;
 (2R,3R,4S,5R,6E)-7-(2-bromophényl)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-N-
 40 [(3S)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-
 énamide ;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]-7-(3-thiényl)hept-6-énamide ;
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclopentyl-2-éthoxy-3,4,5-trihydroxy-*N*-[(3*S*)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzoxazépin-3-yl]hept-6-énamide.

- 5 12. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est sous forme :
- 10 a) non chirale, ou
b) racémique, ou
c) enrichie en un stéréo-isomère, ou
d) enrichie en un énantiomère ;

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
- 15 hydrate ou un solvat du produit de formule (I).

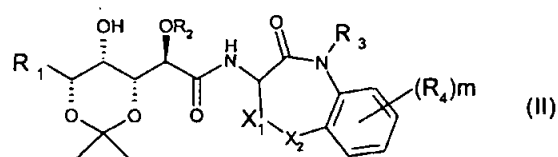
14. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce produit, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement
- 20 acceptable.

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
- 25 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 formule générale (II) :

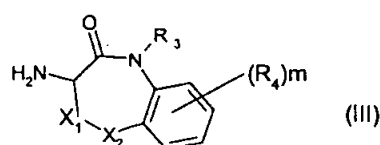
68

57

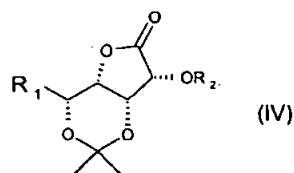
, dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ,

X_1 , X_2 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
5 formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 12, ou (I'),
caractérisé en que l'on fait réagir un produit de formule générale (III) :

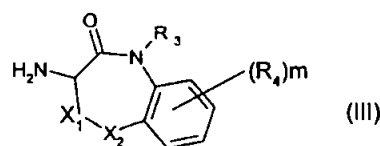
, dans lequel R_3 , R_4 , X_1 , X_2 et m sont tels

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

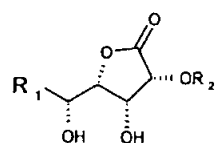
, dans lequel R_1 , R_2 sont tels que définis

- 10 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) :

, dans lequel R_3 , R_4 , X_1 , X_2 et m sont tels

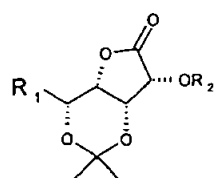
- 15 que définis précédemment et un produit de formule générale (V) :



(V)

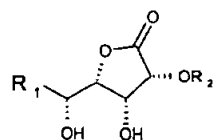
, dans lequel R_1 , R_2 sont tels que définis précédemment.

20. 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 (IV) :



(IV)

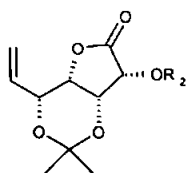
, dans lequel R_1 , R_2 sont tels que définis précédemment, subit une hydrolyse pour obtenir un produit formule générale (V) :



(V)

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

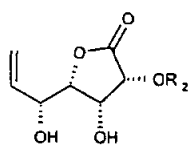
21. Procédé de préparation, selon la revendication 19, d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 12, ou (I'), caractérisé en ce un produit de formule générale (VII) :



(VII)

, dans lequel R_2 est tel que défini précédemment,

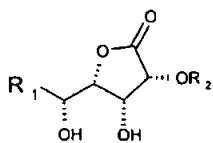
- subit une hydrolyse afin d'obtenir un produit de formule générale (VI) :



(VI)

, dans lequel R_2 est tel que défini précédemment,

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

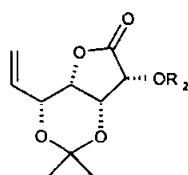


(V)

, pour lesquels R_1 représente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'_1$ et R'_1

représente un groupe (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle.

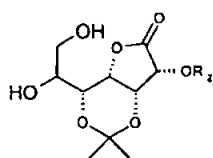
22. Procédé de préparation, selon la revendication 21, d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 12, ou (I'), caractérisé en ce qu'un produit de formule (VII) :



(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.

23. Produits de formule générale (I'), (II) et (III) tels que définis dans les revendications 17 à 22.
24. Produits de formule générale (IV) et (V) tels que définis dans les revendications 18 à 21 pour lesquels R_2 est méthyle ou méthyle et R_1

est -(E) -CH=CH-C₅H₉ , -(E) -CH=CH-thiophène ou -(E) -CH=CH-C₆H₅
où le phényle est substitué par un atome de brome.

25. Produits de formule générale (VI) tels que définis dans les revendications 21 à 22 pour lesquels R₂ est méthyle ou éthyle.

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

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

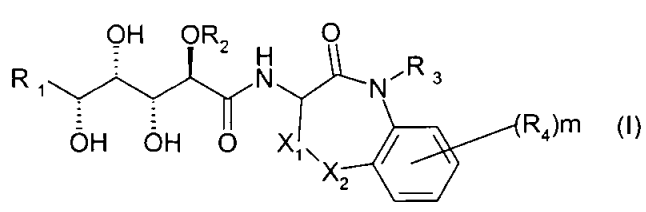
Más especialmente, y según un primer aspecto, la invención se refiere a los
derivados de 2-alcoxi-3,4,5-trihidroxi-alquilamidas útiles como agentes
anticancerígenos.

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

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

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

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



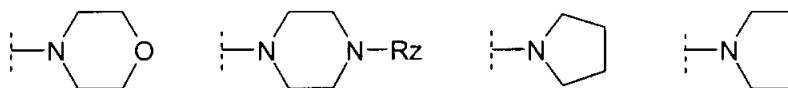
en la que:

- a) 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 ;
- b) R_2 se selecciona del grupo constituido por alquilo(C1-C6), aril-alquilo(C1-C6), heteroaril-alquilo(C1-C6), arilo, heteroarilo, alquiltio (C1-C6)-alquilo(C1-C6), dialquilamino (C1-C6)-alquilo(C1-C6), ariloxi-alquilo(C1-C6), alcoxi (C1-C6)-alquilo(C1-C6) ;
- c) R_3 se selecciona del grupo constituido por H, $COO(R_5)$, $CONH(R_5)$, $CO(R_5)$, $O(R_5)$, R_5 ;
- d) R_4 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, F, Cl, Br, $N(R_5)_2$, NO_2 , CN, $COO(R_5)$, $CON(R_5)_2$, $NHCO(R_5)$, $NHCOO(R_5)$, $OCONH(R_5)$, $O(R_5)$, R_5 o bien, dos sustituyentes R_4 , unidos a 2 carbonos adyacentes del fenilo, forman juntos un ciclo elegido entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o varios R_4 ;
- e) X_1 es $-CH_2-$, y X_2 se selecciona independientemente del grupo constituido por O, $N(R_5)$, o bien, X_1 y X_2 forman juntos un grupo divalente

elegido independientemente entre $-N=C(R_5)-$, $-N(R_5)-C(R_5)(R_5)-$,
pudiendo ser los dos sustituyentes R_5 idénticos o diferentes ;

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

g) R_5 se elige independientemente entre un par de electrones no enlazantes,
5 H, alquilo (C1-C12), alquenilo (C2-C12), alquinilo (C2-C12), halógeno-
alquilo (C1-C12), aril-alquilo (C1-C12), heteroaril-alquilo (C1-C12),
heteroarilaril-alquilo (C1-C12), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, en el que
cada R_5 está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente
elegido entre OH, halógeno, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), aril-alquilo
10 (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
15 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 sustituido opcionalmente con un sustituyente
elegido entre OH, halógeno, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), aril-alquilo
(C1-C4), arilo, heteroaril-alquilo (C1-C4), heteroarilo ;

20

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
25 (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),
 5 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.

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

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

Según la invención, R_2 es preferentemente metilo.

Entre los objetos de la presente invención, un primer grupo se caracteriza porque R_3 es H. Un segundo grupo se caracteriza porque R_3 es metilo. Un tercer grupo se caracteriza por que R_3 es alquilo (C1-C6), alquenilo (C1-C6),
 20 bencilo o (3,5-difluoro)bencilo.

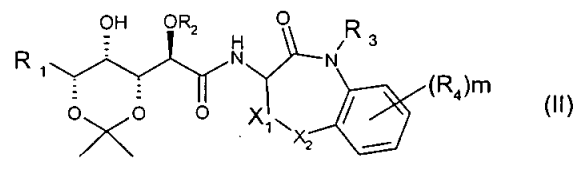
Entre estos objetos, otro subgrupo se caracteriza porque $X_1 -\text{CH}_2-$ y X_2 es O o N(R_5) en el que R_5 es H, bencilo o metilo, o X_1 y X_2 forman juntos un grupo divalente $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_5)-$ en el que R_5 es fenilo.

Entre estos objetos, otro subgrupo se caracteriza por que m tiene por valor 0 o bien R_4 es fenilo.
 25

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

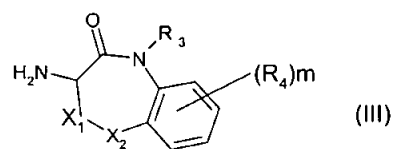
Según otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos de preparación de los productos de fórmula general (I) o (I'). Los productos de fórmula general (I') son precursores, opcionalmente activos, de los productos de fórmula general (I). Los productos de fórmula general (I) se obtienen a partir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

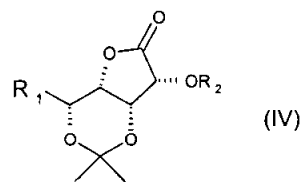


, en el que R₁, R₂, R₃, R₄ , X₁, X₂ y m son tales como se han definido anteriormente.

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

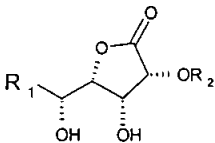


, en el que R₃, R₄ , X₁, X₂ y m son tales como se han definido anteriormente, con un producto de fórmula general (IV) :



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

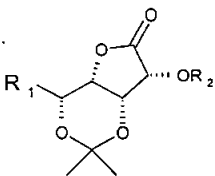
Los productos de fórmula general (I) o (I') tambien pueden obtenerse por reacción de un producto de fórmula general (III) tal como se ha definido anteriormente, con un producto de fórmula general (V) :



(V) , en el que R₁, R₂ son tal como se han definido

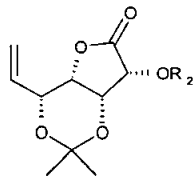
5 anteriormente.

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



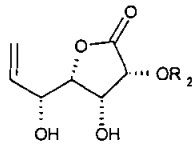
(IV) , en el que R₁, R₂ son tal como se han definido anteriormente. Los productos de fórmula general (V) para los que R₁

10 representa -CH=CH-R'₁ pueden obtenerse tambien por hidrólisis de un producto de fórmula general (VII) :



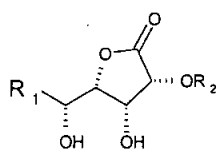
(VII) , en el que R₂ es tal como se ha definido anteriormente,

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



(VI) , en el que R₂ es tal como se ha definido anteriormente,

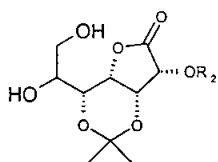
15 que se somete a una metátesis con el fin de obtener un producto de fórmula general (V) :



(V)

, para los que R₁ representa -CH=CH-R'₁ y R'₁ representa un grupo alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

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



(VIII)

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

Los productos de fórmula general (I'), (II) y (III) tal como se definen
anteriormente son un objeto de la presente invención.

Los productos de fórmula general (IV) y (V) tal como se han definido
10 anteriormente, para los que R₂ es metilo o metilo y R₁ es -(E) -CH=CH-C₅H₉,
-(E) -CH=CH-tiofeno o -(E) -CH=CH-C₆H₅ donde el fenilo está sustituido con
un átomo de bromo so_n un objeto de la presente invención.

Los productos de fórmula general (VI) para los que R₂ es metilo o etilo son un
objeto de la presente invención. Los productos de fórmula general (VII) para
15 los que R₂ es metilo o etilo son un objeto de la presente invención.

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

Los productos según la invención pueden estar en forma no quirál, o
racémica, o enriquecida en un estereoisómero, o enriquecida en un
20 enantiómero; y opcionalmente pueden estar salificados. Se prefieren los
productos para los 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 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 angiogenesis es un proceso de generación de nuevos vasos capilares a partir de vasos pre-existentes. La angiogenesis tumoral (formación de vasos sanguíneos nuevos), indispensable en el crecimiento tumoral, es igualmente uno de los factores esenciales de la diseminación metastática (Oncogene. 2003 Mayo 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995 Ene;1(1):27-31.).

La presente invención 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 tal utilización.

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

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

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

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

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

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

20 **Definiciones**

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

- 25 El termino « alquilo» hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etil-butilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo,

1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo son ejemplos de sustituyente alquilo.

El termino "alquenilo" hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene una o varias insaturaciones, que tiene de 2 a 12
5 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.

10 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.

15 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
20 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;
25 azaindolilo; quinoleilo; 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
30 cíclico saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; cicloheptilo;

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

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.

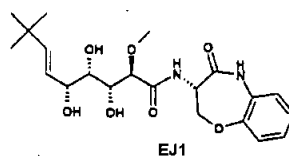
Respecto al fenilo fusionado, cuando m tiene el valor cero se entiende que se trata de un fenilo no sustituido (o sustituido con 4 átomos de hidrógeno), y cuando m tiene el valor 1, 2, 3 ó 4, se entiende que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente R₄.

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

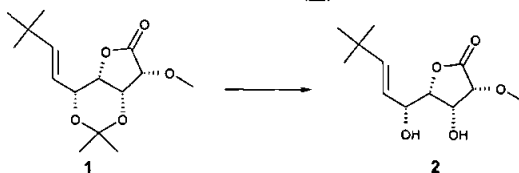
Abreviaturas:

Ac acetato; **Bn** bencilo; **°C** grados Celsius; **cat.** catalizador; **CCF** cromatografía en capa fina; **CCP** cromatografía en columna preparativa; **cm** centímetros; δ desplazamiento químico; **d** doblete; **dd** doblete de dobletes; **DMF** dimetilformamida; **DMSO-d⁶** dimetilsulfóxido deuterado; **dt** doblete de tripletes; **eq.** equivalente; **ES+/-** electropulverización (modos positivo/negativo); **Et** etilo; **g** gramo; **h** horas; **Hz** hertzios; **CI₅₀** constante de inhibición hasta 50% de actividad; **iPr** isopropilo; **d** días; **J** constante de acoplamiento; **LCMS** cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas; **m** multiplete; **Me** metilo; **mg** miligramos; **MHz** megahertzios; **ml** mililitros; μ l microlitros; **mm** milímetros; μ m micrómetros; **mmol** milimol; **min** minutos; **N** mol.L⁻¹; **PF** punto de fusión; **Ph** fenilo; **ppm** partes por millón; **q** cuadruplete; **Rdto** rendimiento; **Rf** factor de retención; **RMN ¹H** resonancia magnética nuclear de protón; **s** singlete; **sl** singlete ancho; **t** triplete; **TA** temperatura ambiente; **tBu** terc-butilo; **TFA** ácido trifluoroacético; **THF** tetrahidrofurano; **t_R** tiempo de retención; **U.V.** ultravioleta; **V** volt.

Ej1: N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



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



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

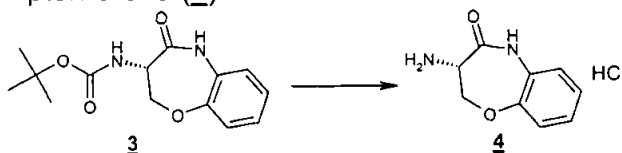
15 PF: 123 °C.

IC: m/z = 262 MNH₄⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,00 (s, 9H); 3,41 (s, 3H); 3,93 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); de 4,22 a 4,31 (m, 3H); 5,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 5,42 (dd, J = 5,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,43 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,87 (d, J = 16,0 Hz, 1H).

20 IR (KBr): 3239; 2964; 2914; 1701; 1.499; 1312; 1253; 1.047 y 751 cm⁻¹.

Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de (S)-7-amino-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona (**4**)



25 En un matraz de 25 ml que contiene 400 mg de **3** (1,44 mmol) (que puede prepararse según los modos de operación descritos en Chem. Pharm. Bull. 1986, 34(3), 1128-1147), se añaden 11 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita durante 6h a TA bajo argón. Se forma un precipitado blanco que se filtra con succión, se lava con dioxano y con éter isopropílico. Se obtienen así 288 mg de amina **4** en forma de hidrocloreto.

30

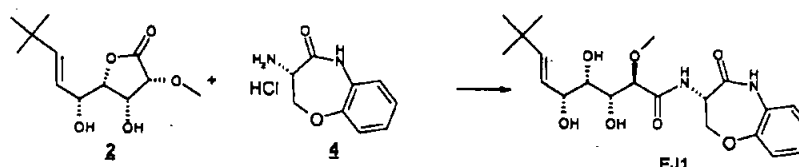
IE: $m/z = 178 M^+$

$[\alpha]_D : -239,1 \pm 2,5$ ($c=5,160$ mg/0,5 ml MeOH)

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 4,32 (dd, $J = 5,5$ y $10,0$ Hz, 1H); 4,40 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H); 4,59 (dd, $J = 5,5$ y $10,0$ Hz, 1H); 7,14 (m, 4H); 8,55 (s ancho, 3H); 10,5 (s, 1H).

IR (KBr): 3239; 2964; 2914; 1701; 1.499; 1312; 1253; 1.047 y 751 cm^{-1} .

10 Etapa 3: Preparación de N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (Ej1)



Se introducen sucesivamente en un matraz de 10 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 57 mg de **2** (187 μmol), 80 mg de **4** (373 μmol) y 140 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,84 mmol) en 1,8 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden 30 ml de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 20 ml de una disolución de HCl (0,1N), y después con 20 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. Se obtienen 340 mg de un sólido marrón que se cromatografía en un cartucho de sílice (25g, eluyente, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en gradiente MeOH 5 a 20%). Se recogen 24 mg del producto esperado **Ej1**.

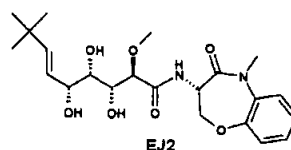
ES: $m/z = 421 (M-H)^+$

$[\alpha]_D : -64 \pm 2,7$ ($c=0,556$ mg/0,5 ml MeOH)

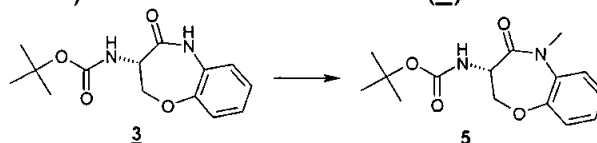
25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,24 (s, 3H); de 3,25 a 3,32 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); de 4,28 a 4,39 (m, 4H); 4,55 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,68 (m, 1H); 5,30 (dd, $J = 7,0$ y $16,0$ Hz, 1H); 5,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 7,07 a 7,16 (m, 4H); 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 10,05 (s, 1H).

30 IR (KBr): 3420; 2958; 1667; 1499; 1419; 1364; 1111; 978 y 757 cm^{-1}

Ej2: N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



- 5 Etapa 1: Preparación de ((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de terc-butilo (**5**)



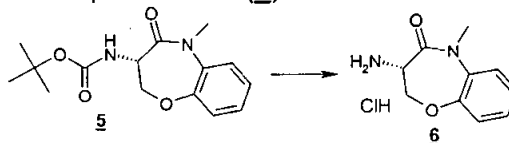
- En un matraz de 10 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 1 ml de DMF y 72 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (1,8 mmol), se introduce gota a gota una disolución de 500 mg de **3** (1,8 mmol) en 3 ml de DMF. El medio se agita durante 1h, y después se añaden 258 mg (1,82 mmol) de yoduro de metilo. Se deja el medio con agitación durante una noche y se añaden 10 ml de agua. Se forma un precipitado que se filtra con succión, se lava con agua y se seca en vacío. Se obtienen así 452 mg del producto esperado **5** (sólido blanco, PF : 152,4°C)

ES: m/z = 293 MH⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,34 (s, 9H); 3,28 (s, 3H); de 4,25 a 4,40 (m, 3H); 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,18 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); de 7,22 a 7,33 (m, 2H); 7,46 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H)

- IR (KBr): 3354; 2976; 1709; 1673; 1533; 1500; 1368; 1254; 1173; 998 y 771 cm⁻¹

Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 7-(S)-amino-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona (**6**)



- Se ponen 0,45 g de **5** (1,54 mmol) en un matraz de 50 ml y se añaden 11 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita el medio durante una noche a TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente, se recoge el resto con 30 ml de éter isopropílico. El sólido formado se filtra con succión y se seca en vacío. Se recuperan así 260 mg del producto esperado **6** (sólido crudo).

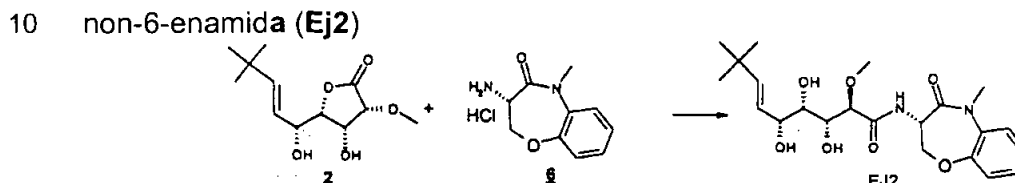
IE: m/z = 192 M⁺.

$[\alpha]_D : -257,5 \pm 2,72$ ($c=5,842$ mg/0,5 ml MeOH)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,35 (s, 3H); 4,25 (dd, $J = 7,5$ y 10,5 Hz, 1H); 4,43 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H); 4,57 (dd, $J = 7,5$ y 10,5 Hz, 1H); de 7,24 a 7,38 (m, 3H); 7,52 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,43 (s ancho, 3H).

5 IR (KBr): 2985; 1684; 1500; 1478; 1374; 1272; 1246; 1052; 805; 776 y 754 cm^{-1}

Etapla 3: Preparación de N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej2**)



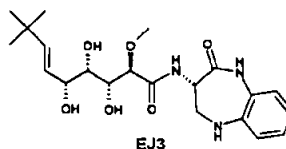
Se introducen sucesivamente en un matraz de 10 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 55 mg de **2** (225 μ mol), 103 mg de **6** (450 μ mol) y 168 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,01 mmol) en 2,5 ml de THF. La agitación se mantiene durante 48 horas a TA. Se añaden 30 ml de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava con 20 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. Se obtienen 174 mg de producto bruto que se cromatografían en un cartucho de sílice (12 g, eluyente, CH_2Cl_2 / MeOH 90/10). Se recogen 37 mg del producto esperado **Ej2**.

ES: $m/z = 435$ (M-H) $^+$.

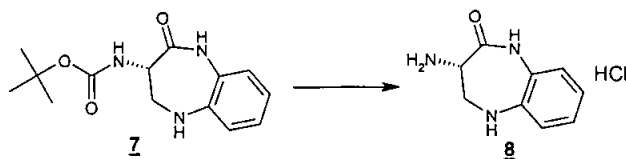
$[\alpha]_D : -94 \pm 1,7$ ($c=1,611$ mg/0,5 ml MeOH)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,21 (s, 3H); de 3,24 a 3,32 (m enmascarado, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); de 4,28 a 4,37 (m, 4H); 4,54 (d ancho, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,71 (m, 1H); 5,29 (dd, $J = 7,0$ y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,21 (dd, $J = 2,0$ y 7,5 Hz, 1H); de 7,24 a 7,34 (m, 2H); 7,48 (dd, $J = 2,0$ y 7,5 Hz, 1H); 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

30 **Ej3:** N-((S)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



Etapla 1: Preparación de hidrocloreuro de 3-(S)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona(**8**)

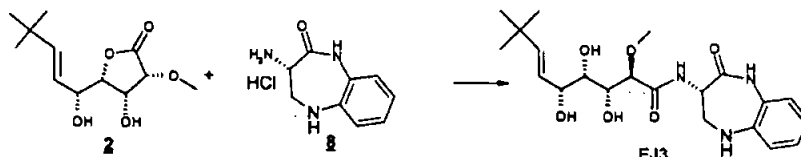


En un matraz de 25 ml que contiene 300 mg de **7** (1,08 mmol) (que puede prepararse según los modos de operación descritos en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1225-1227), se añaden 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita durante 6h a TA bajo argón. Se forma un precipitado blanco que se filtra con succión, se lava con CH₂Cl₂, y se seca en vacío. Se obtienen así 221 mg de amina **8** en forma de hidrocloreuro.

ES: m/z = 178 MH⁺.

10 $[\alpha]_D$: -101,1 +/- 1,5 (c=2,422 mg/0,5 ml MeOH)

Etapla 2: Preparación de N-((S)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej3**)



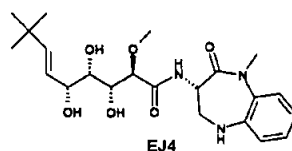
Se introducen sucesivamente en un matraz de 10 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 82 mg de **2** (336 μmol), 101 mg de **8** (403 μmol) y 251 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,51 mmol) en 1,2 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden 30 ml de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava con 20 ml de una disolución de agua saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. Se obtienen 248 mg de un sólido marrón que se cromatografía en un cartucho de sílice (25g, eluyente, CH₂Cl₂/MeOH en gradiente MeOH 5 a 20%). Se recogen 36 mg del producto esperado **Ej3**.

25 ES: m/z = 422 MH⁺; m/z = 404 MH⁺ - H₂O.

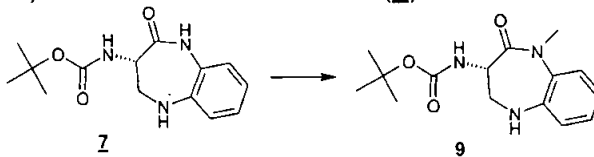
$[\alpha]_D$: +6,0 +/- 0,7 (c=1,512 mg/0,5 ml MeOH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,97 (s, 9H); 3,25 (s, 3H); de 3,25 a 3,36 (m enmascarado, 2H); de 3,51 a 3,61 (m, 2H); 3,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,33 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 4,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,32 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,64 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 6,69 (dt, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 6,72 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); de 6,87 a 6,94 (m, 2H); 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 9,82 (s, 1H).

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

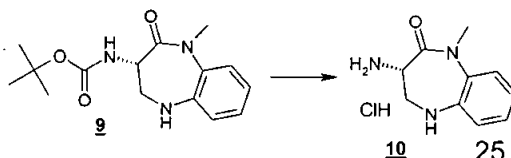


Etapa 1: Preparación de ((S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**9**)



En un matraz de 10 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 2 ml de THF y 36 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (0,90 mmol), se introduce gota a gota una disolución de 250 mg de **7** (0,90 mmol) en 2 ml de THF. El medio se agita durante 1h, y después se añaden 130 mg (0,91 mmol) de yoduro de metilo. Se deja el medio con agitación durante 48 h, se añaden 5 ml de agua y se extrae 3 veces con 25 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan a sequedad. Se obtienen 295 mg de producto bruto, que se cromatografían en un cartucho de sílice (25g, eluyente Heptano / AcOEt en *gradiente* AcOEt : 25 a 100%). Se recogen 169 mg del producto esperado **9**.
ES: $m/z = 292 \text{ MH}^+$.

Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 3-(S)-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona (**10**)

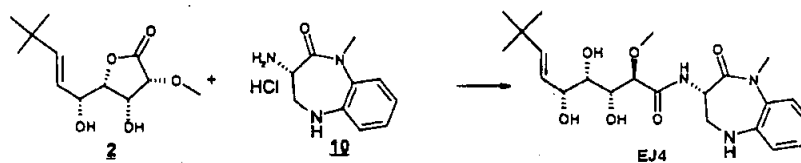


Se ponen 0,168 g de **9** (0,58 mmol) en un matraz de 25 ml y se añaden 6 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). El medio se agita durante 4h a TA bajo argón. Se forma un precipitado que se filtra con succión y se seca en vacío y se obtienen 174 mg del producto esperado **10** en forma de hidrocloreto.

ES: $m/z = 192 \text{ MH}^+$.

$[\alpha]_D : -113 \pm 1,8$ ($c=1,987 \text{ mg}/0,5 \text{ ml MeOH}$)

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

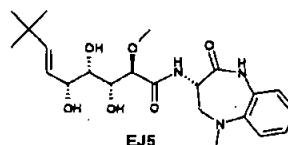


- 5 Se introducen sucesivamente en un matraz de 10 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 80 mg de **2** (328 μmol), 104 mg de **10** (393 μmol) y 245 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,47 mmol) en 2,0 ml de THF. La agitación se mantiene durante 48 horas a TA. Se añaden 30 ml de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava con 20 ml de una disolución acuosa saturada de
- 10 NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. Se obtienen 250 mg de producto bruto, que se cromatografían en un cartucho de sílice (12 g, eluyente CH_2Cl_2 / MeOH 90/10). Se recogen 117 mg del producto esperado **Ej4**.

ES: $m/z = 458 \text{ MNa}^+$; $m/z = 436 \text{ MH}^+$.

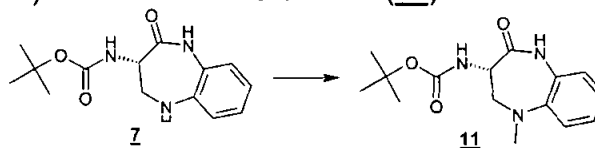
- 15 $[\alpha]_D : -3,3 \pm 0,4$ ($c=3,007 \text{ mg}/0,5 \text{ ml MeOH}$)
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,96 (s, 9H); 3,22 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); de 3,25 a 3,37 (m enmascarado, 2H); de 3,47 a 3,62 (m, 2H); 3,69 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,31 (m, 2H); de 4,49 a 4,59 (m, 2H); 5,28 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 1H); 5,30 (dd, $J = 7,0$ y $16,0 \text{ Hz}$, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1H); de
- 20 6,94 a 7,01 (m, 2H); 7,08 (t ancho, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H); 7,27 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H); 7,95 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H).

Ej5: N-((S)-1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



25

Etapa 1: Preparación de ((S)-1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**11**)



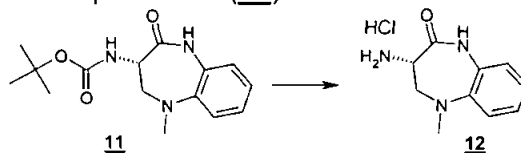
- En un vial de 30 ml, que contiene 300 mg de **7** (1,08 mmol), 200 mg de
- 30 K_2CO_3 (1,45 mmol) y 3,07 g de yoduro de metilo (21,6 mmol) y 20 ml de acetona. Se calienta el medio de reacción a 120°C durante 30 min con

microondas (300Watt, Biotage). Se filtra y evapora a sequedad. Se obtienen 395 mg de producto bruto, que se cromatografían en un cartucho de sílice (25g, eluyente, Heptano/AcOEt *en gradiente* AcOEt 25 a 100%). Se recogen 211 mg del producto esperado **11** (sólido blanco).

5 ES: $m/z = 292 \text{ MH}^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,34 (s, 9H); 2,71 (s, 3H); 3,15 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); de 6,92 a 7,04 (m, 3H); 7,10 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H); 7,17 (dt, $J = 1,5$ y $8,0 \text{ Hz}$, 1H); 9,67 (s, 1H).

10 Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de 3-(S)-amino-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona (**12**)

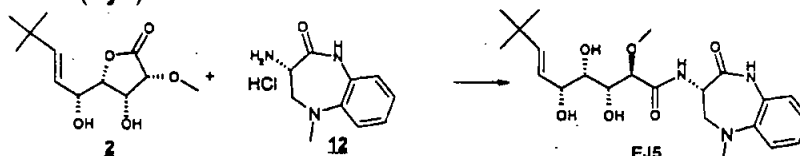


Se ponen 0,21 g de **11** (0,72 mmol) en un matraz de 25 ml y se añaden 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita el medio durante 1 noche a TA bajo argón. Se forma un precipitado que se filtra con succión y se seca en vacío y se obtienen 175 mg del producto esperado **12** en forma de hidrocloreto.

ES: $m/z = 192 \text{ MH}^+$.

$[\alpha]_D : -52,4 \pm 1,1$ ($c=2,019 \text{ mg}/0,5 \text{ ml MeOH}$)

20 Etapa 3: Preparación de N-((S)-1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej5**)



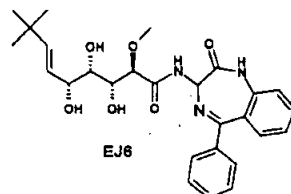
25 Se introducen sucesivamente en un matraz de 10 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 80 mg de **2** (328 μmol), 104 mg de **12** (393 μmol) y 245 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,47 mmol) en 2,0 ml de THF. La agitación se mantiene durante 48 horas a TA. Se añaden 30 ml de acetato de etilo al medio de reacción. Se lava con 20 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. Se obtienen 175 mg de producto bruto, que se cromatografían en un cartucho de sílice (12 g, eluyente, CH_2Cl_2 /MeOH 90/10). Se recogen 74 mg del producto esperado **Ej5**.

30 ES: $m/z = 458 \text{ MNa}^+$; $m/z = 436 \text{ MH}^+$.

$[\alpha]_D : +51,4 \pm 1,1$ ($c=1,757 \text{ mg}/0,5 \text{ ml MeOH}$)

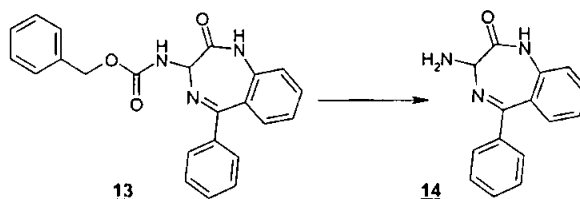
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 2,73 (s, 3H); 3,23 (s, 3H); de 3,24 a 3,35 (m enmascarado, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,39 (m, 1H); 4,52 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,30 (dd, $J = 7,0$ y $16,0$ Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 6,95 a 7,04 (m, 2H); 7,10 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,17 (m, 1H); 7,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 9,82 (s, 1H).

Ej6: N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



10

Etapla 1: Preparación de 3-amino-5-fenil-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona (**14**)

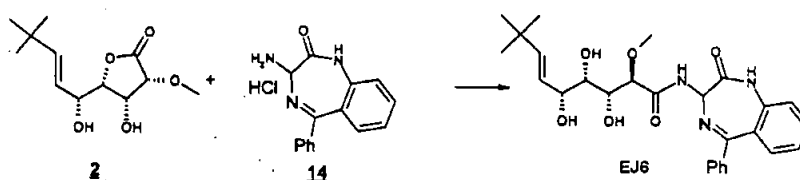


En un matraz de 20 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 7 ml de MeOH y 0,7 g de **13** (1,82 mmol) (comercializado en Neosystem) y 0,35 ml de ácido fórmico (9,3 mmol), se introducen 38 mg de Pd/C al 10%. Se calienta el medio de reacción a 50°C durante 6 h. Se filtra sobre celita, se lava con MeOH, se recoge con 50 ml de CH_2Cl_2 , y se lleva a pH 8 con una disolución de amoníaco al 32%. Se extrae con CH_2Cl_2 , y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 0,437 g del producto esperado **14**.

IC: $m/z = 252 \text{ MH}^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 4,22 (s, 1H); 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); de 7,40 a 7,51 (m, 5H); 7,58 (dt, $J = 2,0$ y $7,5$ Hz, 1H); 10,65 (s ancho, 1H).

Etapla 2: Preparación de N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ej6**)

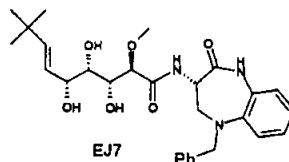


Se introducen sucesivamente en un matraz de 30 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 235 mg de **2** (818 μ mol), 400 mg de **14** (1,59 mmol) y 340 mg de 2-etilhexanoato de sodio (2,04 mmol) en 3,5 ml de THF. Se calienta a 60°C durante 5 h, y se mantiene la agitación a TA durante 24 h. Se añaden 15 ml de CH₂Cl₂ al medio de reacción. Se lava 2 veces con 10 ml de HCl (1N), y después con 10 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. Se obtienen 510 mg de producto bruto, que se cromatografían en un cartucho de sílice (30g, eluyente, CH₂Cl₂ /MeOH 97/3). Se recogen 73 mg del producto esperado EJ6.

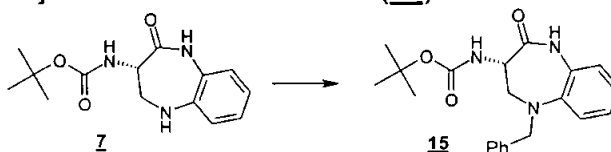
ES: m/z=496 MH⁺

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): (una mezcla 50% - 50% de isómeros): 0,96 (s, 4,5H), 0,98 (s, 4,5H); 3,35 (s, 1,5H); 3,36 (s, 1,5H); 3,40 (m, 1H); 3,65 (m ancho, 1H); 3,89 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H); 3,91 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H); 3,99 (m, 1H); de 4,23 a 4,65 (m extendido, 3H); 5,22 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H); 5,26 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H); 5,34 (m, 1H); 5,63 (d, J = 16,0 Hz, 0,5H); 5,65 (d, J = 16,0 Hz, 0,5H); 7,26 (m, 1H); 7,32 (m, 2H); de 7,42 a 7,55 (m, 5H); 7,65 (m, 1H); 8,71 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H); 8,86 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H); 10,9 (m ancho, 1H)

EJ7: (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-1-bencil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida



25 Etapa 1: Preparación de [(3S)-1-bencil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**15**)



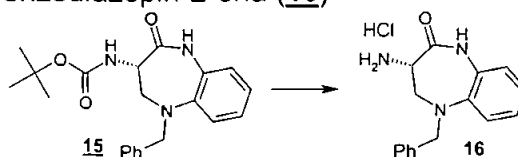
En un vial de 5 ml, que contiene 110 mg de **7** (0,397 mmol), 129,2 mg de Cs₂CO₃ (0,397 mmol) y 136 mg de yoduro de bencilo (0,793 mmol) y 3,72 ml de metilisobutilcetona. Se calienta el medio de reacción a 130°C durante 20

min con microondas (300Watt, Biotage). Se filtra y evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (20g, eluyente Heptano/AcOEt - en *gradiente* AcOEt 25 al 100%). Se recogen 116 mg del producto esperado **15**.

5 ES: $m/z=368\text{ MH}^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,31 (s, 9H); 3,18 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); de 4,04 a 4,15 (m, 2H); 4,40 (d, $J = 14,0\text{ Hz}$, 1H); de 6,93 a 7,32 (m, 10H); 9,71 (s, 1H).

10 Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de (3S)-3-amino-5-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-ona (**16**)

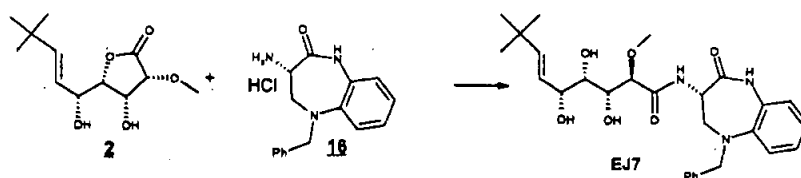


Se toman 357,5 mg de **15** (0,97 mmol) preparado según el modo de operación descrito en la etapa 1, en un matraz de 25 ml y se añaden 6,3 ml de dioxano y 7,5 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita el medio durante una noche a TA bajo argón. Se forma un precipitado que se filtra con succión y se lava con éter isopropílico (15 ml) y se seca a vacío. Se obtienen 280 mg de producto esperado **16** (sólido blanco) en forma de hidrocloreto.

20 ES: $m/z=267\text{ MH}^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: De 3,32 a 3,52 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,17 (d, $J = 14,0\text{ Hz}$, 1H); 4,43 (d, $J = 14,0\text{ Hz}$, 1H); de 7,01 a 7,38 (m, 9H); 8,29 (s ancho, 3H); 10,3 (s, 1H).

25 Etapa 3: Preparación de (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-1-bencil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida (**EJ7**)



30 Se introducen sucesivamente en un matraz de 10 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 67 mg de **2** (274 μmol), 141 mg de **16** (462 μmol) y 296 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,78 mmol) en 1,5 ml de THF. La agitación se mantiene durante 3 días a Ta. Se filtran los insolubles, se lavan con THF, a continuación se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía

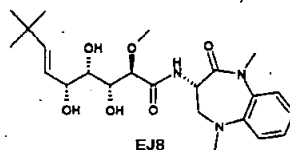
en un cartucho de sílice (20g, eluyente AcOEt/MeOH 95/5). Se recogen 85 mg del producto esperado **Ej7**.

ES: $m/z=512 \text{ MH}^+$

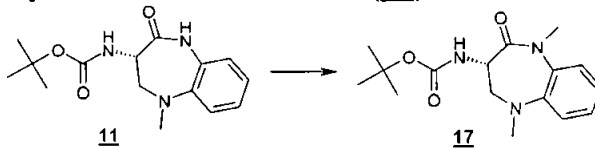
$[\alpha]_D: +153,4 \pm 2,4$. C=1,572 mg/0,5 ml CH₃OH

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,94 (s, 9H); 3,19 (s, 3H); de 3,20 a 3,42 (m parcialmente enmascarado, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,12 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 4,23 (m, 2H); 4,41 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,50 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 5,29 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,02 (m, 2H); de 7,10 a 7,35 (m, 7H); 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 9,83 (s, 1H).

Ej8: (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida



- 15 Etapa 1: Preparación de [(3S)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**17**)

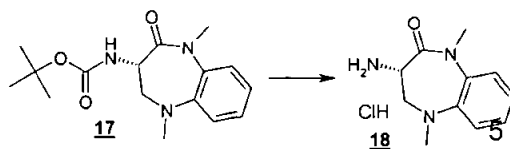


- En un matraz de 50 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 10 ml de THF y 265 mg de **11** (0,91 mmol), se introducen a -10°C 36 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (0,90 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 148 mg (1,04 mmol) de yoduro de metilo. Se deja el medio con agitación a TA durante 24 h. Se concentra y se obtienen 320 mg de producto bruto, que se cromatografían en un cartucho de sílice (50g, eluyente Heptano / AcOEt en *gradiente* AcOEt : 10 a 50%). Se recogen 235 mg del producto esperado **17**.

ES: $m/z = 328 \text{ MNa}^+$; $m/z = 306 \text{ MH}^+$.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1,33 (s, 9H); 2,69 (s, 3H); 3,03 (m, 1H); 3,21 (s, 3H); 3,35 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,11 a 7,18 (m, 2H); 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

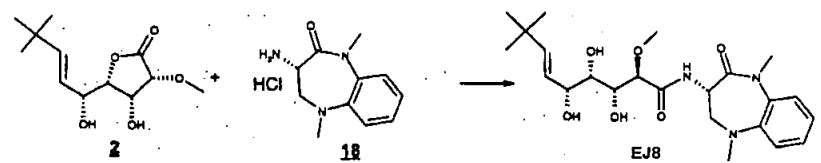
Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de (3S)-3-amino-1,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-ona (**18**)



Se ponen 206,8 mg de **17** (0,677 mmol) en un matraz de 25 ml y se añaden 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita el medio durante una noche a TA bajo argón. Se forma un precipitado. Después de evaporar el disolvente a vacío, se obtienen 213 mg de producto esperado **18** (sólido blanco) en forma de hidrocloreuro.

ES: m/z = 206 MH⁺.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 2,74 (s, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,90 (m parcialmente enmascarado, 1H); de 7,15 a 7,24 (m, 2H); 7,31 (dt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,41 (dd, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 8,34 (s ancho, 3H).

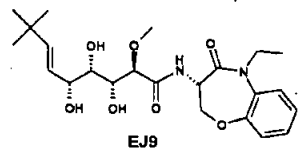
Etapa 3: Preparación de (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida (**Ej8**)



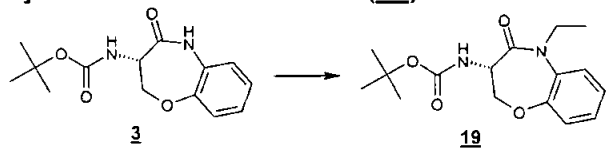
Se introducen sucesivamente en un matraz de 25 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 208 mg de **2** (852 μmol), 198 mg de **18** (712 μmol) y 473 mg de 2-etilhexanoato de sodio (2,848 mmol) en 5,0 ml de THF. La agitación se mantiene durante 48 horas a TA. Se concentra y evapora a sequedad. Se obtienen 923 mg de producto bruto, que se cromatografía en un cartucho de sílice (50g, eluyente AcOEt/AcOEt-isopropanol (50/50), en *gradiente* AcOEt-isopropanol (50/50) : 0 a 50%] . Se recogen 172 mg de producto esperado **Ej8**.

[α]_D : +40,1+/-0,8. C=2,550 mg/0,5 ml CH₃OH.
 ES: m/z = 472 MNa⁺ ; m/z = 450 MH⁺.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,95 (s, 9H); 2,71 (s, 3H); 3,11 (dd, J = 7,5 y 10,0 Hz, 1H); 3,21 (s, 3H); 3,24 (s, 3H); de 3,25 a 3,33 (m enmascarado, 1H); 3,37 (dd, J = 10,0 y 12,0 Hz, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,40 (m, 1H); 4,54 (m ancho, 1H); 5,29 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d ancho, J = 16,0 Hz, 1H); de 7,12 a 7,19 (m, 2H); 7,28 (dt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,37 (dd, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ej9: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-5-etil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida



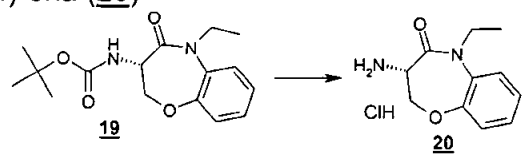
Etapa 1: Preparación de [(3*S*)-5-etil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**19**)



En un matraz de 25 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 6 ml de DMF y 400 mg de **3** (1,44 mmol), se introducen a 0°C 57 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (1,44 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 234 mg (1,50 mmol) de yoduro de etilo. Se agita el medio a TA durante 48 h, a continuación se añaden 50 ml de agua helada y se extrae con 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 477 mg de producto bruto, que se cromatografian en un cartucho de sílice (50g, eluyente, Heptano / AcOEt en gradiente AcOEt 25 a 100%). Se recogen 309 g de producto esperado **19** (sólido blanco).

ES: $m/z = 307 \text{ MH}^+$; 329 MNa^+ .
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0,99 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,33 (s, 9H); 3,58 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); de 4,21 a 4,36 (m, 3H); 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,19 (dd, *J* = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); de 7,23 a 7,34 (m, 2H); 7,48 (dd, *J* = 2,0 y 8,0 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación de hidrocloreuro de (3*S*)-3-amino-5-etil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona (**20**)

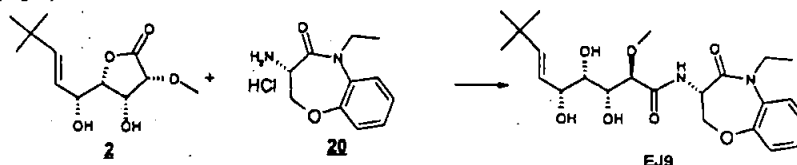


Se ponen 0,286 g de **19** (0,934 mmol) en un matraz de 50 ml y se añaden 7 ml de dioxano y 7 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita el medio durante una noche a TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente, se recoge el resto con 1 ml de CH₂CH₂ y 10 ml de éter isopropílico. El sólido formado se filtra con succión y se seca en vacío. Se recuperan así 185 mg del producto esperado **20** (sólido blanco).
PF: 237,9 +/- 1°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,05 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 3,70 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,19 (dd, J = 8,0 y 10,0 Hz, 1H); 4,40 (t, J = 10,0 Hz, 1H); 4,50 (dd, J = 8,0 y 10,0 Hz, 1H); de 7,23 a 7,39 (m, 3H); 7,53 (m, 1H); 8,18 (m extendido, 3H).

5

Etapa 3: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-5-etil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida (**Ej9**)

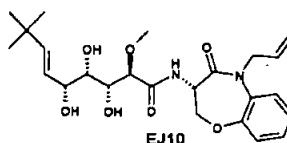


- 10 Se introducen sucesivamente en un matraz de 25 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 181 mg de **2** (742 μmol), 180 mg de **20** (742 μmol) y 296 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,78 mmol) en 3 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se concentra y se obtienen 727 mg de producto bruto, que se cromatografían en un cartucho de sílice (50g, eluyente Heptano/AcOEt-Heptano (50/50), en gradiente AcOEt-Heptano (50/50) : 0 a
- 15 100%]. Se recogen 177 mg del producto esperado **Ej9**.

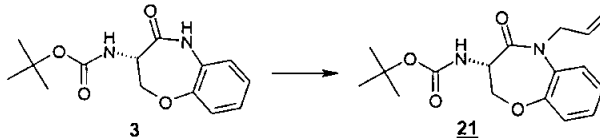
ES: m/z = 473 MNa^+

- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 3,21 (s, 3H); de 3,23 a 3,35 (m enmascarado, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,61 (m, 1H);
- 20 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); de 4,25 a 4,35 (m, 3H); 4,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 4,68 (m, 1H); 5,29 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,21 (m, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

- 25 **Ej10**: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-5-alil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida



Etapa 1: Preparación de [(3*S*)-5-alil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**21**)



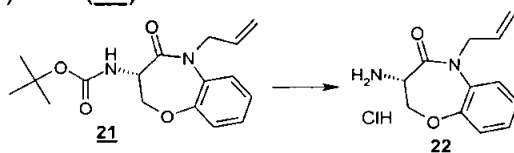
30

En un matraz de 25 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 5 ml de DMF y 600 mg de **3** (2,16 mmol), se introducen a 0°C 86 mg de hidruro

de sodio en suspensión al 60% en aceite (2,16 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 264 mg (2,18 mmol) de yoduro de alilo. Se agita el medio a 0°C durante 2 h, a continuación se añaden 10 ml de agua helada y se extrae 3 veces con 25 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre MgSO₄ y después se filtran y evaporan hasta sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (50g, eluyente Heptano/AcOEt - *en gradiente AcOEt 5 al 30%*). Se recogen 430 g de producto esperado **21** (sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,34 (s, 9H); de 4,24 a 4,46 (m, 4H); 4,61 (m, 1H); 5,04 (d ancho, J = 10,0 Hz, 1H); 5,12 (d ancho, J = 17,0 Hz, 1H); 5,22 (m, 1H); 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,17 a 7,32 (m, 3H); 7,46 (m, 1H).

Etapla 2: Preparación de hidrocloreto de (3S)-5-alil-3-amino-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5H)-ona (**22**)



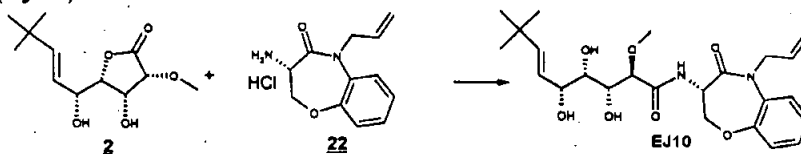
Se ponen 0,430 g de **21** (1,35 mmol) en un matraz de 50 ml y se añaden 10 ml de dioxano y 10 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita el medio durante una noche a TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente, se recoge el resto con 10 ml de CH₂CH₂ y a continuación 10 ml de éter isopropílico. El sólido formado se filtra con succión y se seca en vacío. Se recuperan así 350 mg del producto esperado **22** (sólido blanco).

PF: 202,7 +/- 1°C

[α]_D : -257,9 +/- 2,8 (c=2,634 mg/0,5 ml MeOH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): De 4,20 a 4,65 (m, 5H) ; 5,09 (d ancho, J = 10,0 Hz, 1H); 5,19 (d ancho, J = 18,0 Hz, 1H); 5,28 (m, 1H); de 7,21 a 7,38 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 8,25 (m extendido, 3H).

Etapla 3: Preparación de (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-5-alil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida (**Ej10**)



Se introducen sucesivamente en un matraz de 25 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 224 mg de **2** (916 μmol), 350 mg de **22** (1,374 mmol) y 457 mg de 2-etilhexanoato de sodio (2,748 mmol) en 5 ml de THF. La

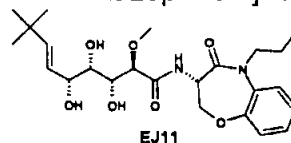
agitación se mantiene durante 48 horas a TA. Se concentra y se obtienen 920 mg de producto bruto, que se cromatografían en un cartucho de sílice [50g, eluyente Heptano / AcOEt en gradiente AcOEt : 30 a 100%]. Se recogen 280 mg del producto esperado **Ej10**.

5 ES: $m/z = 461$ ($M-H^+$)

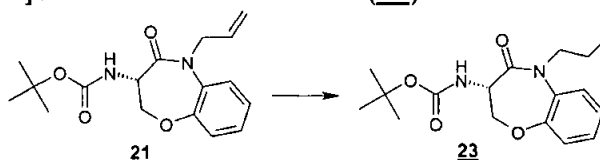
$[\alpha]_D : -114,9 \pm 1,8$. ($c=1,999$ mg/0,5 ml CH_3OH)

RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,21 (s, 3H); 3,29 (m enmascarado, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); de 4,22 a 4,42 (m, 5H); 4,53 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,60 (dd, $J = 5,5$ y 16,0 Hz, 1H); 4,74 (m, 1H); 5,04 (d ancho, $J = 11,0$ Hz, 1H); 5,15 (d ancho, $J = 18,0$ Hz, 1H); 5,29 (dd, $J = 7,0$ y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,74 (m, 1H); de 7,18 a 7,32 (m, 3H); 7,47 (m, 1H); 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

15 **Ej11**: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*S*)-4-oxo-5-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]non-6-enamida



Etapa 1: Preparación de [(3*S*)-4-oxo-5-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**23**)

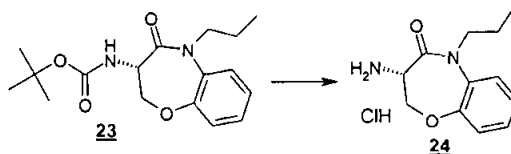


20 En un autoclave que contiene 270 mg de **21** (0,848 mmol), 20 mg de Pd/C (10%) y 5 ml de MeOH, se hidrogena bajo 4 bares durante 16 h a 20°C. Después de filtrar el catalizador sobre celita, y de evaporar el disolvente se obtienen 257 mg del producto **23** esperado que se utiliza directamente para el estadio siguiente.

25 ES: $m/z = 321$ MH^+ ; 343 MNa^+

RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$), δ (ppm): 0,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); de 1,20 a 1,50 (m, 2H); 1,32 (s, 9H); 3,51 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); de 4,22 a 4,38 (m, 3H); 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,19 (m, 1H); de 7,21 a 7,33 (m, 2H); 7,48 (m, 1H).

30 Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de (3*S*)-3-amino-5-propil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5*H*)-ona (**24**)



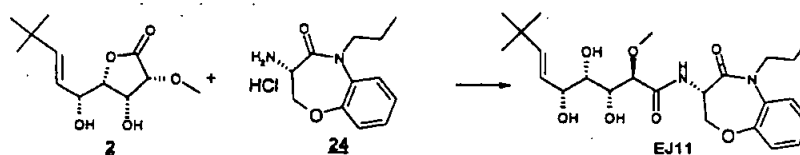
Se ponen 250 mg de **23** (0,78 mmol) en un matraz de 50 ml y se añaden 5 ml de dioxano y 5,8 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita el medio durante una noche a TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente, se recoge el resto con 2 ml de CH₂CH₂ y a continuación 50 ml de éter isopropílico. El sólido formado se filtra con succión y se seca en vacío. Se recuperan así 185 mg del producto esperado **24** (sólido blanco).

PF: 220,1 +/- 1°C

[α]_D: -259,1 +/- 2,8. (c=2,191 mg/0,5 ml CH₃OH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H); de 1,31 a 1,54 (m, 2H); 3,61 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,21 (dd, J = 7,5 y 10,0 Hz, 1H); 4,41 (t, J = 10,0 Hz, 1H); 4,52 (dd, J = 7,5 y 10,0 Hz, 1H); de 7,23 a 7,38 (m, 3H); 7,53 (m, 1H); 8,22 (m ancho, 3H).

Etapa 3: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*S*)-4-oxo-5-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]non-6-enamida (**Ej11**)



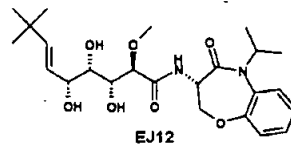
Se introducen sucesivamente en un matraz de 25 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 134 mg de **2** (549 μmol), 169 mg de **24** (0,659 mmol) y 350 mg de 2-etilhexanoato de sodio (2,11 mmol) en 2 ml de THF. Se mantiene la agitación a TA durante 1 semana. Se concentra a vacío. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice [20 g, eluyente CH₂Cl₂/ CH₂Cl₂-MeOH (90/10), en gradiente CH₂Cl₂-MeOH (90/10): 10 a 30%]. Se recogen 178 mg del producto esperado **Ej11**.

ES: m/z = 463 (M-H⁺)

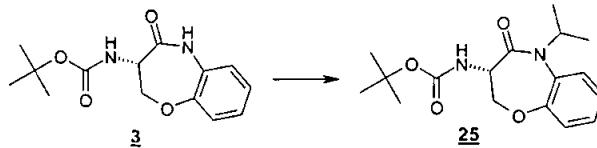
[α]_D: -114,7 +/- 1,9. (c=1,737 mg/0,5 ml CH₃OH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 0,95 (s, 9H); de 1,30 a 1,52 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); de 3,47 a 3,60 (m, 2H); 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); de 4,25 a 4,39 (m, 4H); 4,52 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 5,30 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,22 (m, 1H); de 7,24 a 7,35 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ej12: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-*N*-[(3*S*)-5-isopropil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida

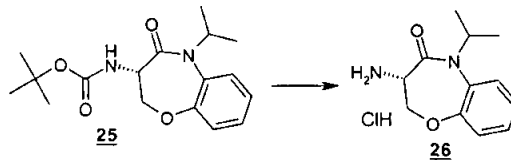


Etapa 1: Preparación de [(3S)-5-isopropil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]carbámato de *terc*-butilo (**25**)



- 5 En un matraz de 10 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 4 ml de DMF y 200 mg de **3** (0,719 mmol), se introducen a -10°C 28 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (0,719 mmol). El medio se agita durante 1h, y después se añaden 136 mg (2,23 mmol) de yoduro de isopropilo. Se deja que el medio vuelva lentamente a TA, y se agita durante
- 10 una noche, a continuación se añaden 50 ml de agua helada y se extrae con 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (20g, eluyente Heptano/AcOEt - en *gradiente* AcOEt 10 al 50%). Se recogen 97 mg del producto esperado **25**.
- 15 ES: m/z = 321 MH⁺; 343 MNa⁺.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,03 (d, J = 7,5 Hz, 3H); 1,32 (s, 9H); 1,35 (d, J = 7,5 Hz, 3H); de 4,10 a 4,30 (m, 3H); 4,60 (m, 1H); 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,20 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 2H); 7,40 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H).
- 20

Etapa 2: Preparación de hidrocloreto de (3S)-3-amino-5-isopropil-2,3-dihiaro-1,5-benzoxazepin-4(5H)-ona (**26**)

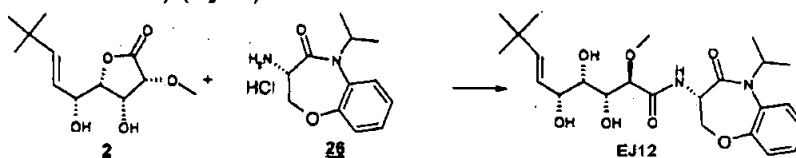


- 25 Se ponen 216 mg de **25** (0,67 mmol) en un matraz de 50 ml y se añaden 2 ml de dioxano y 5,5 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita el medio durante una noche a TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente, se recoge el resto con 10 ml de éter isopropílico. El sólido formado se filtra con succión y se seca en vacío. Se recuperan así 169 mg del producto esperado **26** (sólido blanco).
- 30 PF: 248,8 +/- 1°C
ES: m/z = 221 MH⁺; 243 MNa⁺.
[α]_D: -197,7 +/- 2,9. (c=1,585 mg/0,5 ml CH₃OH)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 4,09 (dd, $J = 7,5$ y 10,0 Hz, 1H); 4,33 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H); 4,42 (dd, $J = 7,5$ y 10,0 Hz, 1H); 4,59 (m, 1H); 7,28 (dd, $J = 2,0$ y 8,0 Hz, 1H); de 7,30 a 7,40 (m, 2H); 7,45 (dd, $J = 2,0$ y 8,0 Hz, 1H); 8,15 (m extendido, 3H).

5

Etapa 3: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-*N*-[(3*S*)-5-isopropil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida) (**Ej12**)



- 10 Se introducen sucesivamente en un matraz de 25 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 172 mg de **2** (704 μmol), 151 mg de **26** (0,588 mmol) y 254 mg de 2-etilhexanoato de sodio (2,11 mmol) en 3 ml de THF. La agitación se mantiene durante 3 días a Ta. Se concentra a vacío. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice [40g, eluyente Heptano/AcOEt - en *gradiente* AcOEt 10 al 100%]. Se recogen 181 mg del producto esperado **Ej12**.

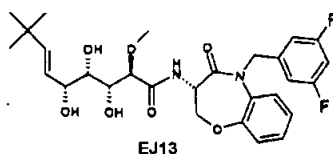
15 ES: $m/z = 463$ ($\text{M}-\text{H}^+$)

$[\alpha]_D : -84,2 \pm 1,4$ ($c=2,028$ mg/0,5 ml CH_3OH)

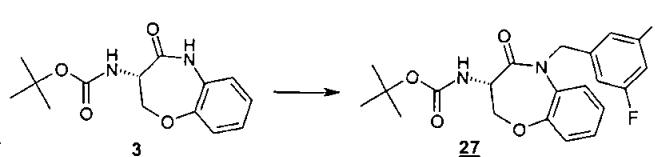
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 1,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 3,21 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); de 4,20 a 4,35 (m, 4H); de 4,51 a 4,65 (m, 3H); 5,29 (dd, $J = 7,5$ y 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,23 (dd, $J = 2,0$ y 8,0 Hz, 1H); de 7,26 a 7,38 (m, 2H); 7,42 (dd, $J = 2,0$ y 8,0 Hz, 1H); 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

25

Ej13: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-5-(3,5-difluorobencil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida



- 30 Etapa 1: Preparación de [(3*S*)-5-(3,5-difluorobencil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**27**)

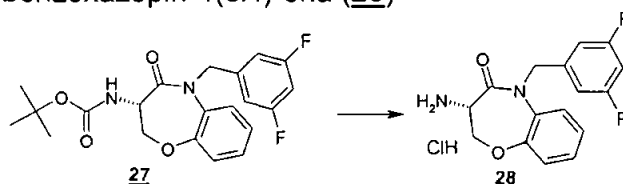


En un matraz de 10 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 1 ml de THF y 43 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (1,08 mmol), se introduce a 20°C una disolución de **3** (300 mg, 1,08 mmol) en 1,5 ml de THF. El medio se agita durante 1h, y después se añaden 0,446 mg (2,16 mmol) de bromuro de 3,5-difluorobencilo. Se agita el medio durante 1 noche, se añaden 5 ml de agua y se extrae 3 veces con 15 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre MgSO₄ y después se filtran y evaporan hasta sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (20g, eluyente Heptano/AcOEt - en gradiente AcOEt 5 al 50%). Se recogen 313 mg del producto esperado **27**.

ES: m/z=405 MH⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,35 (s, 9H); de 4,32 a 4,53 (m, 3H); 4,98 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,27 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,04 (tt, J = 2,0 y 9,0 Hz, 1H); de 7,18 a 7,30 (m, 4H); 7,43 (m, 1H).

Etapla 2: Preparación de hidrocloreto de (3S)-3-amino-5-(3,5-difluorobencil)-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5H)-ona (28**)**



Se ponen 300 mg de **27** (0,74 mmol) en un matraz de 50 ml y se añaden 4,8 ml de dioxano y 5,6 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita el medio durante una noche a TA bajo argón. Después de evaporar el disolvente, se recoge el resto con 5 ml de CH₂CH₂ y a continuación 100 ml de éter isopropílico. El sólido formado se filtra con succión y se seca en vacío. Se recuperan así 234 mg del producto esperado **28** (sólido blanco).

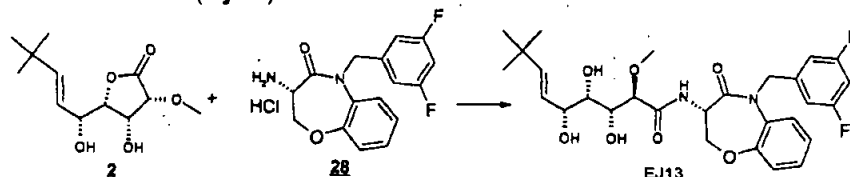
PF: 208 +/- 1°C

[α]_D : - 196,5 +/- 2,6 c = 2,294 mg/0,5 ml MeOH

ES: m/z = 305 MH⁺; 327 MNa⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): De 4,28 a 4,62 (m, 3H); 5,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,25 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,95 (m, 2H); 7,10 (tt, J = 2,0 y 9,0 Hz, 1H); de 7,24 a 7,35 (m, 3H); 7,46 (m, 1H); 8,33 (s ancho, 3H).

Etapa 3: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*S*)-5-(3,5-difluorobencil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida (**Ej13**)



- 5 Se introducen sucesivamente en un matraz de 10 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 132 mg de **2** (540 μ mol), 230 mg de **28** (0,675 mmol) y 404 mg de 2-etilhexanoato de sodio (2,43 mmol) en 3,5 ml de THF. La agitación se mantiene durante 2 días a TA. Se concentra a vacío. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice [40g, eluyente
- 10 Heptano/AcOEt - en *gradiente* AcOEt 30 al 100%). Se recogen 96 mg del producto esperado **Ej12**.

$[\alpha]_D$: - 123,4 $\pm$ 1,8 c = 2,065 mg/0,5 ml MeOH

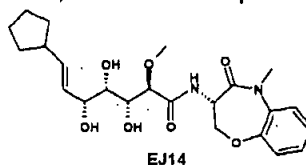
PF: 71,6 $\pm$ 1 $^\circ$ C

ES: ES: m/z = 549 MH^+ .

- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,22 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); de 4,21 a 4,55 (m, 5H); 4,80 (m, 1H); 4,98 (d, J = 16,0 Hz, 1H); de 5,23 a 5,35 (m, 2H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,07 (tt, J = 2,0 y 9,0 Hz, 1H); de 7,20 a 7,30 (m, 3H); 7,48 (m, 1H); 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

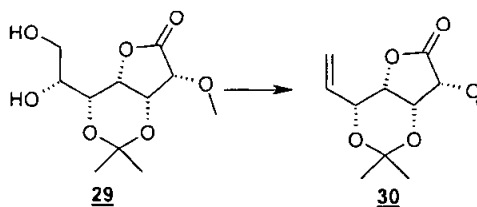
20

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



Etapa 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 (**30**)

25

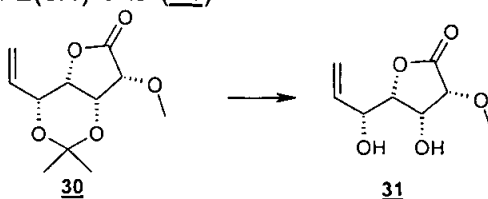


- En un matraz de 4000 ml, equipado de agitación mecánica, se carga con nitrógeno 178,2 g de PPh_3 (0,679 mol), 84,1 g de imidazol (1,235 mol), y
- 30 2430 ml de THF anhidro. Se adicionan con precaución 156,8 g de iodo

bisublimado (0,618 mol) manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 30°C. Se lleva este medio a reflujo (66°C) durante 1 h, a continuación se añaden progresivamente 81 g de 29 (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 disolución de NaHCO₃ al 10% (efervescente, atérmico) (pH 8,0-8,5). A continuación se añaden 185,5 g de Na₂S₂O₃ hasta la decoloración casi total (aparición de un precipitado mineral). Después de agitación a 20°C +/- 5°C durante 30 minutos, el sólido se filtra y se lava con THF. El filtrado THF/H₂O se concentra parcialmente en evaporador rotativo a una temperatura inferior a 35°C. El concentrado acuoso se satura con NaCl y se extrae con 1.500 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se recoge en 2000 ml de una mezcla H₂O/Acetona (75/25), se filtran los insolubles y se enjuagan con la mezcla H₂O/Acetona (75/25). Los filtrados se concentran en evaporador rotativo a 50°C y 20 mbar, y se filtran de nuevo sobre un vidrio fritado (porosidad N°4). La fase acuosa se satura con NaCl, se extrae 3 veces con CH₂Cl₂ (1000 ml, 500 ml, y 250 ml). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a sequedad para dar 60 g de producto bruto, que se disuelve en 250 ml de CH₂Cl₂. Se añaden a continuación a la disolución 30 g de sílice. Después de agitación durante 15 min, se filtra la sílice, se aclara 2 veces con CH₂Cl₂ (250 ml y 100 ml). El filtrado se concentra a sequedad y se seca bajo 1 mbar a 20°C para proporcionar 54,8 g del producto esperado 30 (sólido blanco)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), 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 (31)



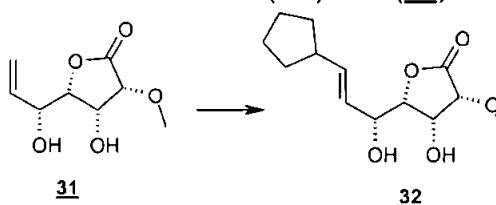
En un matraz de 100 ml que contiene 1,0 g de 30 (4,38 mmol), 10 ml de agua y 14 ml de THF, se añaden a 0°C gota a gota 10 ml de TFA. Se deja el medio volver a TA y se agita durante una noche. Se concentra a continuación el medio a presión reducida a TA y se añaden 50 ml de agua, se congela y liofiliza. El liofilizado se hace una pasta en heptano en presencia de un

mínimo de metanol y después de la evaporación de los disolventes, se obtienen 778 mg de **31** esperado (sólido blanco).

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

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

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 (**32**)

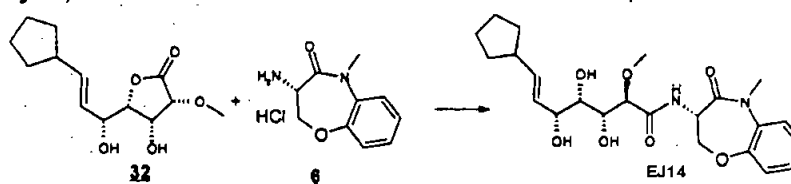


En un matraz de 250 ml, se añaden 2 mg de **31** (10,63 mmol), 4,22g de vinilciclopentano (43,92 mmoles), 80 ml de CH_2Cl_2 y 226 mg de catalizador de Grubbs 2° generación ($C_4H_6Cl_2N_2PRu$, PM 848,98, 0,266 mmol). Se calienta el medio durante 2 h a TA, a continuación se calienta a 4 h a $45^\circ C$. Se filtra el insoluble, a continuación se evapora el disolvente, el producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (150 g) eluyendo con una mezcla Heptano/AcOEt (50/50). Se obtienen 1,39 mg del producto esperado **32** (sólido blanco).

MS: $m/z = 279 [M+Na]^+$, $257 [M+H]^+$

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

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*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej14**)



En un matraz de 100 ml con agitación y bajo atmósfera de argón se introducen sucesivamente 1,9 mg de **32** (7,41 mmol), 1,7 g de **6** (7,41 mmol), 2,59 g de 2-etilhexanoato de sodio (15,57 mmol), y 15,0 ml de THF. Se mantiene la agitación a TA durante 88h. Se añaden 45 ml de CH_2Cl_2 al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 15 ml de agua, 15 ml de una

disolución de HCl (0,5N), 10 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (330 g, eluyente AcOEt/Heptano : 90/10). Se recogen 2,54 g de producto esperado **Ej14** (sólido blanco).

$[\alpha]_D$: - 101,8 +/- 1,7 c = 1,775 mg/0,5 ml MeOH

PF: 85 +/- 1°C

Microanálisis: C=61,32% H=6,81% N=6,22%. C=61,48% H=7,25% N=6,27%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,21 (m, 2H); de 1,42 a 1,76 (m, 6H);

2,38 (m, 1H); 3,20 (s, 3H); de 3,22 a 3,53 (m parcialmente enmascarado,

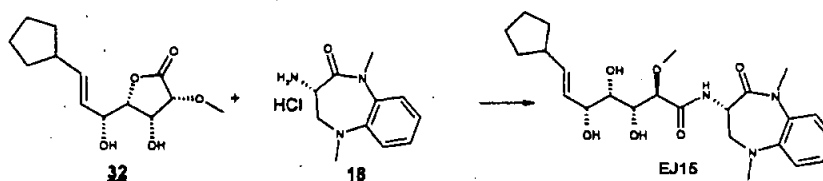
5H); 3,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,91 (m, 1H); de 4,22 a 4,40 (m, 4H); 4,54 (s

ancho, 1H); 4,71 (m, 1H); 5,35 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,58 (dd, J = 7,0 y

16,0 Hz, 1H); 7,22 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 2H); 7,49

(dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ej15: (2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-N-[(3S)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxihept-6-enamida

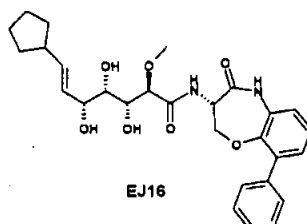


Se introducen sucesivamente en un matraz de 25 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 208 mg de **32** (852 μmol), 198 mg de **18** (0,712 mmol) y 473 mg de 2-etilhexanoato de sodio (2,848 mmol) en 5 ml de THF. La agitación se mantiene durante 2 días a TA. Se concentra a vacío. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice [50 g, eluyente AcOEt/AcOEt-isopropanol (50/50), en gradiente AcOEt-isopropanol (50/50) : 0 a 30%]). Se recogen 172 mg del producto esperado **Ej15**.

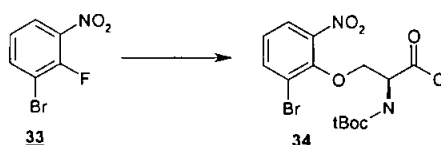
ES: 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,21 (m, 2H); de 1,45 a 1,77 (m, 6H); 2,39 (m, 1H); 2,71 (s, 3H); 3,11 (dd, J = 7,5 y 10,0 Hz, 1H); 3,21 (s, 3H); 3,24 (s, 3H); 3,30 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,38 (dd, J = 10,0 y 12,0 Hz, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 5,36 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,58 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); de 7,11 a 7,19 (m, 2H); 7,28 (dt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,38 (dd, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ej16: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-4-oxo-9-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida



5 Etapa 1: Preparación de *O*-(2-bromo-6-nitrofenil)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-serina (**34**)

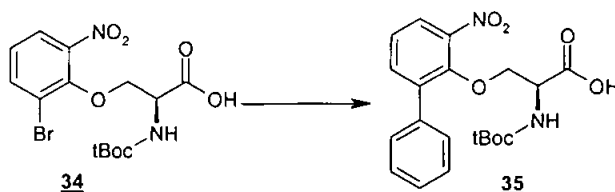


10 En un matraz de 1 l, que contiene 250 ml de DMF y 5,0 g de L-Boc-serina (24,37 mmol) se añaden por porción 2,00 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (50 mmol). Se agita a TA durante 4 h. A continuación se trasvasa lentamente, a 0°C, esta disolución en un matraz que contiene 250 ml DMF y 5,90 g de 2-fluoro-3-bromo-nitrobenceno **33** (26,81 mmol). Se deja el medio volver a TA y se agita durante 1 noche. Se

15 añade 1 L de AcOEt, y se lava 2 veces con 500 ml de agua saturada de ácido cítrico. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y finalmente se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (600g, eluyente CH₂Cl₂/MeOH, en *gradiente* MeOH: 0,5 a 10%). Se obtienen 4,5 g del producto esperado **34** (aceite amarillo).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,40 (s, 9H); 4,35 (s ancho, 3H); 6,93 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,95 (m, 1H); 8,01 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 13,0 (m extendido, 1H)

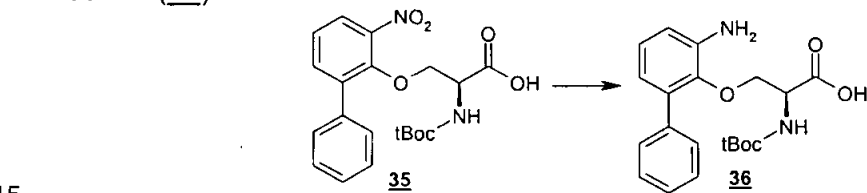
25 Etapa 2: Preparación de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*O*-(3-nitrobifenil-2-il)-L-serina (**35**)



30 En un matraz de 100 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 16 ml de agua, 5 ml de dioxano y 1 g de **34** (2,47 mmol), se introducen 331 mg de ácido fenilborónico (2,72 mmol), 50,3 mg de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (C₃₅H₃₀Cl₄FeP₂Pd, PM 816,65, 0,025

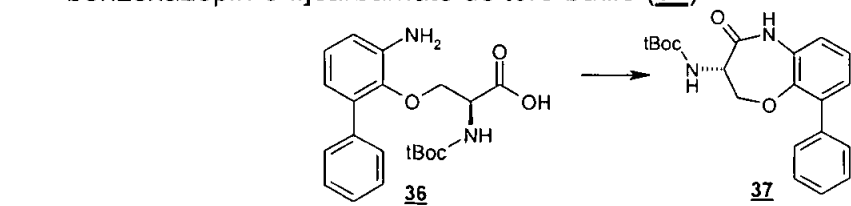
mmol) y 3,22 g de carbonato de cesio (9,87 mmol). Se calienta a 100°C el medio con agitación durante 1 h. Se concentra el dioxano, y se acidifica la fase acuosa a pH 2-3, se extrae 2 veces con 50 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre MgSO₄, se filtran y evaporan hasta sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (150g, eluyente CH₂Cl₂/MeOH, en gradiente MeOH: 1 a 5%). Se recogen 500 mg del producto esperado **35** (Aceite Amarillo).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,37 (s, 9H); 3,72 (dd, J = 4,5 y 9,0 Hz, 1H); 3,84 (dd, J = 6,0 y 9,0 Hz, 1H); 4,00 (m, 1H); 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,38 a 7,52 (m, 4H); 7,56 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 7,68 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 7,88 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 12,75 (m extendido, 1H).

Etapas 3: Preparación de O-(3-aminobifenil-2-il)-N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-serina (**36**)



En un autoclave que contiene 500 mg de **35** (1,243 mmol), 54 mg de Pd/C (10%) y 33 ml de EtOH, se hidrogena bajo 2 bares durante 10 h a 20°C. Después de filtrar el catalizador sobre celita, se evapora el disolvente y se obtienen 284 mg del producto esperado **36** que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

Etapas 4: Preparación de [(3*S*)-4-oxo-9-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**37**)

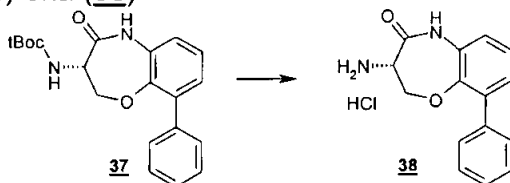


En un matraz de tres bocas de 25 ml que contiene 284 mg de **36** (0,763 mmol), 6,2 ml de DMF, se introducen, a 0°C, 0,136 ml de cianofosfonato de dietilo (147,8 mg, 0,906 mmol), y 10 minutos después, 0,102 ml de TEA (0,731 mmol). Se agita el medio de reacción a 0°C durante 2 h. Se añaden 20 ml de AcOEt y se lava 2 veces con 20 ml de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 160 mg del producto esperado **37**.
 ES: m/z = 353 (M-H⁺)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,37 (s, 9H); de 4,12 a 4,28 (m, 2H); 4,43 (m, 1H); 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,10 (dd, $J = 2,0$ y 8,0 Hz, 1H); 7,16 (dd, $J = 2,0$ y 8,0 Hz, 1H); 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,33 a 7,51 (m, 5H); 9,97 (s, 1H).

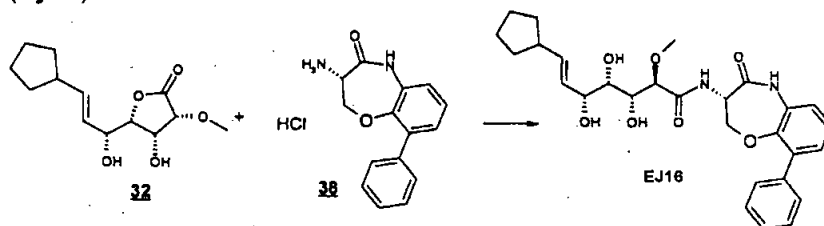
5

Etapla 4: Preparación de hidrocloreuro de (3S)-3-amino-9-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5H)-ona (**38**)



En un matraz de 25 ml que contiene 160 mg de **37** (0,452 mmol), se añaden 3,4 ml de una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4M). Se agita durante 4h a TA bajo argón. Se concentra el dioxano, se recoge con 15 ml de éter isopropílico. Se disgrega el sólido formado. Se obtienen después de filtración 113 mg de amina **38** (sólido crema) en forma de hidrocloreuro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): De 4,31 a 4,51 (m, 3H); 7,15 (dd, $J = 2,0$ y 8,0 Hz, 1H); 7,19 (dd, $J = 2,0$ y 8,0 Hz, 1H); 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,35 a 7,52 (m, 5H); 8,52 (s ancho, 3H); 10,55 (s, 1H).

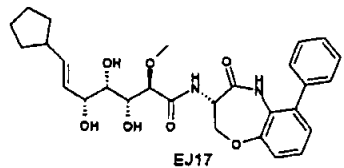
Etapla 5: Preparación de (2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3S)-4-oxo-9-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej16**)



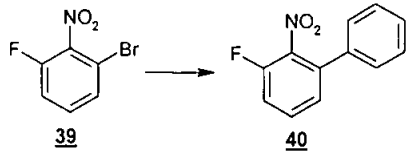
Se introducen sucesivamente en un tubo Wheatton, con agitación y bajo atmósfera de argón, 100 mg de **32** (390 μmol), 113 mg de **38** (390 μmol) y 162 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,98 mmol) en 2 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. El medio de reacción se concentra a sequedad. Los restos se cromatografían en un cartucho de sílice (8 g, eluyente AcOEt). Se recogen 79 mg del producto esperado **Ej16**. MS: $m/z = 533$ [$M+\text{Na}$] $^+$, 511 [$M+\text{H}$] $^+$ RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,21 (m, 2H); de 1,42 a 1,77 (m, 6H); 2,38 (m, 1H); 3,21 (s, 3H); de 3,25 a 3,35 (m enmascarado, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,91 (m, 1H); de 4,15 a 4,33 (m, 4H); 4,52 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,79 (m, 1H); 5,35 (dd, $J = 7,0$ y 16,0 Hz, 1H); 5,59 (dd, $J = 8,0$ y 16,0

Hz, 1H); 7,11 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 7,19 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,39 (m, 1H); de 7,41 a 7,51 (m, 4H); 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 10,1 (s, 1H).

- 5 **Ej17:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-4-oxo-6-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida

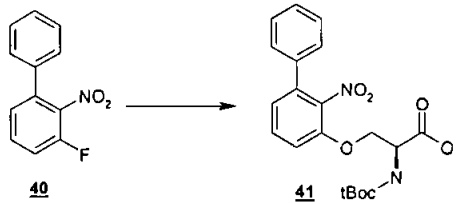


Etapa 1: Preparación de 3-fluoro-2-nitrobifenilo (**40**)



- 10 En un matraz de 250 ml, con agitación y atmósfera de argón, que contiene 54 ml de agua, 18 ml de dioxano y 1,8 g de **39** (8,18 mmol), se introducen 1,1 mg de ácido fenilborónico (9,0 mmol), 167 mg de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (C₃₅H₃₀Cl₄FeP₂Pd, PM 816,65, 0,025 mmol) y 10,7 g de carbonato de cesio (32,7 mmol). Se calienta a 100°C el medio con agitación durante 1 h. Se concentra el dioxano, y se extrae 2 veces con 50 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre MgSO₄, se filtran y evaporan hasta sequedad. Se obtienen 1,34 g del producto esperado **40** (aceite amarillo).
- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 7,40 (m, 2H); de 7,42 a 7,56 (m, 4H); 7,66 (dt, J = 2,0 y 9,0 Hz, 1H); 7,78 (dt, J = 6,0 y 9,0 Hz, 1H).
- 20

Etapa 2: Preparación de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*O*-(2-nitrobifenil-3-il)-*L*-serina (**41**)



- 25 En un matraz de 250 l, que contiene 64 ml de DMF y 1,26 g de *L*-Boc-serina (6,12 mmol), a 0°C, se añaden por porción 0,735 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (18,4 mmol). Se agita 1h en frío, a continuación 2h a TA. A continuación se enfría a 0°C, se adiciona gota a gota una disolución de **40** (1,33 g 6,12 mmol) en 50 ml DMF. Se deja el medio volver a TA y se agita durante 1 noche. Se añade 250 ml de AcOEt, y se lava 2 veces
- 30

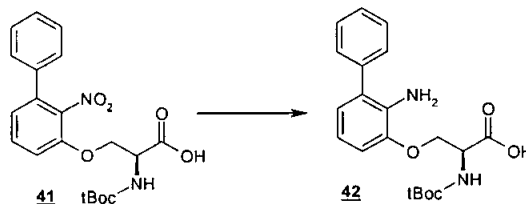
122

con 250 ml de una disolución acuosa saturada de ácido cítrico. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y finalmente se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (150g, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, en gradiente MeOH : 0,5 a 5%). Se obtienen 280 g del producto esperado **41** (aceite amarillo).

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 1,38 (s, 9H); de 4,28 a 4,49 (m, 3H); 7,03 (d ancho, $J = 80$ Hz, 1H); 7,11 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,32 (m, 2H); 7,38 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,40 a 7,52 (m, 3H); 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 13,05 (m extendido, 1H).

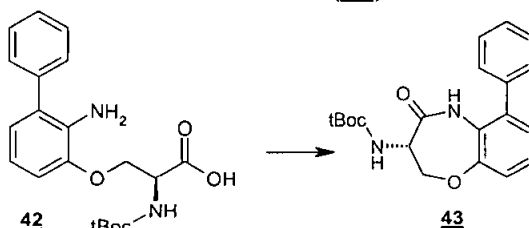
10

Etapa 3: Preparación de O-(2-aminobifenil-3-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-serina (**42**)



En un autoclave que contiene 280 mg de **41** (0,696 mmol), 30 mg de Pd/C (10%) y 18 ml de MeOH, se hidrogena bajo 2 bares durante 10 h a 20°C. Después de filtrar el catalizador sobre celita, se evapora el disolvente y se obtienen 260 mg del producto esperado **42** que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

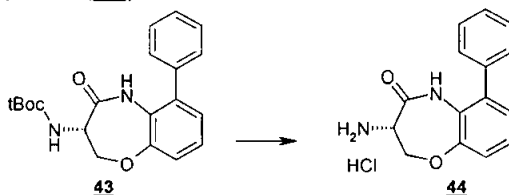
20 Etapa 4: Preparación de [(3S)-4-oxo-6-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]carbamato de terc-butilo (**43**)



En un matraz de tres bocas de 25 ml que contiene 260 mg de **42** (0,70 mmol), 6,5 ml de DMF, se introducen, a 0°C, 0,143 ml de cianofosfonato de dietilo (156 mg, 0,96 mmol), y 10 minutos después, 0,109 ml de TEA (0,77 mmol). Se agita el medio de reacción a 0°C durante 2 h. Se añaden 25 ml de AcOEt y se lava 2 veces con 25 ml de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (24g, eluyente, Heptano/AcOEt, en gradiente AcOEt : 25 a 75%). Se obtienen 85 mg del producto esperado **43**.

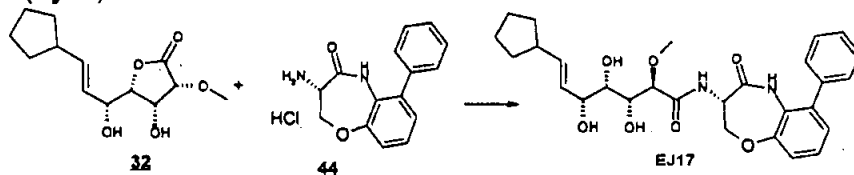
30 ES: $m/z = 353$ (M-H^+)

Etapa 4: Preparación de hidrocloreto de (3S)-3-amino-6-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5H)-ona (**44**)



- En un matraz de 25 ml que contiene 85 mg de **43** (0,24 mmol), se añaden 2 ml de dioxano y 1,8 ml de una disolución de ácido clorhídrico en el dioxano (4M). Se agita durante 4h a TA bajo argón. Se concentra el dioxano, se recoge con 10 ml de éter isopropílico. Se disgrega con éter isopropílico el sólido formado. Se obtienen después de filtración 60 mg de amina **44** (sólido crema) en forma de hidrocloreto.
- RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): De 4,32 a 4,65 (m, 3H) ; de 7,15 a 7,50 (m, 8H); 8,20 (m extendido, 3H); 9,75 (s, 1H).

Etapa 5: Preparación de (2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3S)-4-oxo-6-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej17**)

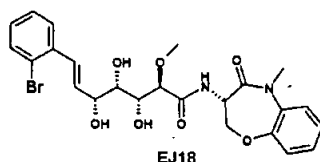


- Se introducen sucesivamente en un tubo Wheatton, con agitación y bajo atmósfera de argón, 53 mg de **32** (207 μmol), 60 mg de **44** (207 μmol) y 86 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,52 mmol) en 1 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. El medio de reacción se concentra a sequedad. Los restos se cromatografían en un cartucho de sílice (4 g, eluyente AcOEt). Se recogen 45 mg del producto esperado **Ej17** (sólido crema).

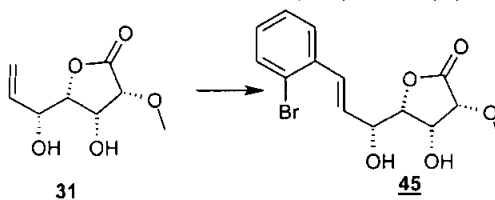
MS: m/z = 533 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,23 (m, 2H); de 1,43 a 1,75 (m, 6H); 2,39 (m, 1H); 3,23 (s, 3H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); de 4,30 a 4,45 (m, 5H); 4,56 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,83 (m, 1H); 5,38 (dd, J = 7,5 y 16,0 Hz, 1H); 5,59 (dd, J = 8,5 y 16,0 Hz, 1H); de 7,18 a 7,25 (m, 2H); 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,36 a 7,50 (m, 5H); 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 9,35 (s, 1H).

Ej18: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-bromofenil)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida



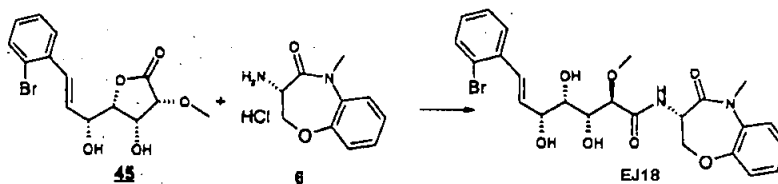
Etapa : Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-(2-bromofenil)-1-hidroxi-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-metoxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**45**)



En un matraz de 100 ml, se añaden 400 mg de **31** (2,13 mmol), 1,56g de 2-bromoestireno (8,5 mmol), 1 ml de THF, 16 ml de CH₂Cl₂ y 54 mg de catalizador de Grubbs 2^a generación (C₄₆H₆₅Cl₂N₂PRu, PM 848,98, 0,06 mmol). Se agita el medio durante 24 h a TA. Se evapora el disolvente y el producto bruto (1,9 g) se cromatografía en un cartucho de sílice (90 g) eluyendo con una mezcla CH₂Cl₂/MeOH (95/5). Se obtienen 190 mg del producto esperado **45**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 3,42 (s, 3H); 4,10 (dd, J = 3,0 y 8,5 Hz, 1H); 4,29 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,47 (m, 1H); 4,51 (m, 1H); 5,56 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 6,43 (dd, J = 4,5 y 16,0 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 1,5 y 16,0 Hz, 1H); 7,22 (dt, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 7,39 (dt, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 7,69 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-bromofenil)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej18**)



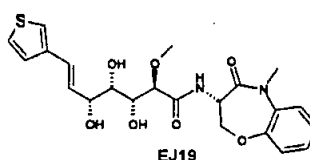
Se introducen sucesivamente en un matraz de 10 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 90 mg de **45** (0,22 mmol), 51 mg de **6** (0,22 mmol) y 93 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,56 mmol) en 2,0 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. Se añaden 20 ml de CH₂Cl₂ al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 10 ml de una disolución de HCl (1 N), 10 ml de agua saturada en NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de

magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (9 g, eluyente AcOEt/Heptano : 85/15). Se recogen 49 mg de producto esperado **Ej18** (sólido blanco).

ES: $m/z = 533$ ($M-H^+$)

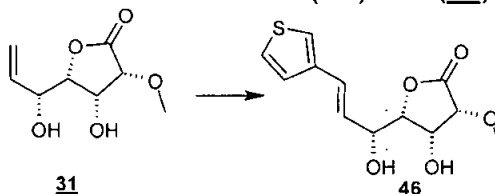
- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,22 (s, 3H); de 3,23 a 3,32 (m parcialmente enmascarado, 3H); 3,48 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,57 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,71 (m, 1H); 4,99 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 6,33 (dd, $J = 6,0$ y 16,0 Hz, 1H); 6,82 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 7,22 a 7,39 (m, 5H); 7,48 (dd, $J = 2,0$ y 7,5 Hz, 1H); de 7,55 a 7,64 (m, 2H); 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).
- 10

Ej19: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(3-tienil)hept-6-enamida



EJ19

- 15 Etapa 1: Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-[(1*R*,2*E*)-1-hidroxi-3-(3-tienil)prop-2-en-1-il]-3-metoxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**45**)



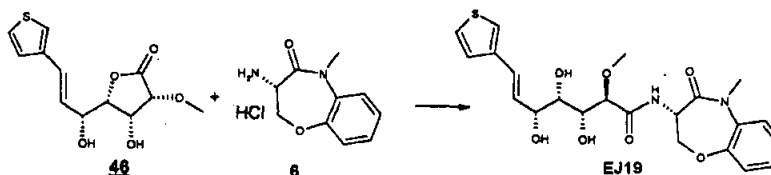
31

46

En un matraz de 50 ml, se añaden 200 mg de **31** (1,06 mmol), 0,486g de vinilciclopentano (4,4 mmol), 8 ml de CH_2Cl_2 y 27 mg de catalizador de Grubbs 2ª generación ($C_4H_6Cl_2N_2PRu$, PM 848,98, 0,03 mmol). Se calienta el medio durante 24 h a TA, a continuación se calienta 1 h a 40°C. Se evapora el disolvente. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (20 g, eluyente AcOEt/Heptano : 65/35). Se obtienen 100 mg del producto esperado **46**.

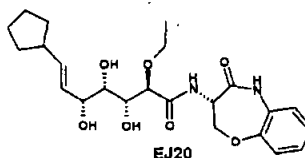
- 25 ES: $m/z = 269$ ($M-H^+$)
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,41 (s, 3H); 4,07 (dd, $J = 3,0$ y 8,5 Hz, 1H); 4,28 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 5,40 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 5,48 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 6,20 (dd, $J = 5,0$ y 16,0 Hz, 1H); 6,76 (d ancho, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,30 (d ancho, $J = 5,0$ Hz, 1H); 7,46 (d ancho, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,52 (dd, $J = 3,0$ y 5,0 Hz, 1H).
- 30

Etapa 2: Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(3-tienil)hept-6-enamida (**Ej19**)

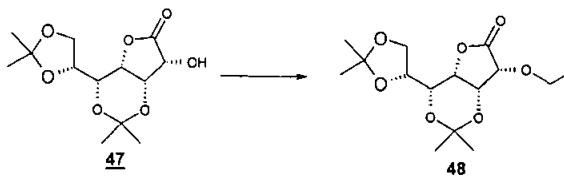


- 5 Se introducen sucesivamente en un matraz de 10 ml, con agitación y bajo atmósfera de argón, 98 mg de **46** (0,36 mmol), 83 mg de **6** (0,36 mmol) y 151 mg de 2-etilhexanoato de sodio (0,91 mmol) en 1,5 ml de THF. Se mantiene la agitación a TA durante 20h. Se añaden 20 ml de CH₂Cl₂ al medio de reacción. Se lava sucesivamente con 10 ml de una disolución de HCl (1 N),
- 10 10 ml de agua saturada en NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en un cartucho de sílice (20 g, eluyente CH₂Cl₂/isopropanol : 95/5). Se recogen 67 mg del producto esperado **Ej19** (polvo).
- 15 MS: $m/z = 485 [M+Na]^+$, $463 [M+H]^+$
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 3,22 (s, 3H); de 3,22 a 3,33 (m parcialmente enmascarado, 3H); 3,43 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,11 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,71 (m, 1H); 4,79 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 6,09 (dd, $J = 7,0$ y $16,0$ Hz, 1H);
- 20 6,53 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,21 (dd, $J = 2,0$ y $7,5$ Hz, 1H); de 7,22 a 7,34 (m, 3H); 7,39 (m, 1H); 7,49 (m, 2H); 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ej20: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclopentil-2-etoxi-3,4,5-trihidroxi-*N*-[(3*S*)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida

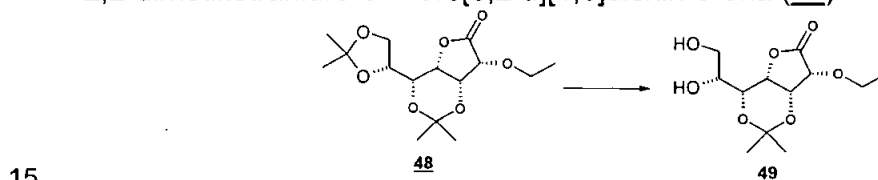


- 25 Etapa 1: Preparación de (4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-4-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-7-etoxi-2,2-dimetiltetrahidro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-ona (**48**)



- En un matraz de 100 ml que contiene 24 ml de CH_2Cl_2 y 4,0 g de **47** (13,87 mmol) (que puede prepararse según los métodos de operación descritos en Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865), a 0°C , se añaden 8 ml de iodoetano (15,44 g, 99 mmol), 9,7 g de óxido de plata y 180 μl de agua. El matraz se recubre inmediatamente de aluminio. Se deja que el medio vuelva a TA y se agita durante 24 h. Se diluye el medio con 15 ml de CH_2Cl_2 , a continuación se filtran los precipitados negros. El filtrado se evapora a sequedad, a continuación se forma una pasta con 20 ml de éter etílico. Después de filtrar con succión, lavar con éter isopropílico y secar en vacío a 35°C , se obtienen 2,64 g del producto esperado **48**.
MS: $m/z = 317 [\text{M}+\text{H}]^+$;

Etapla 2: Preparación de (4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-4-[(1*R*)-1,2-dihidroxietil]-7-etoxi-2,2-dimetiltetrahidro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-ona (**49**)



- En un matraz de tres bocas de 100 ml que contiene 16 ml de agua y 16 ml de ácido acético, se introducen 2,62 g de **48** (8,28 mmol). Se agita el medio durante 24 h a TA, a continuación se concentra a vacío el medio de reacción. Se disgregan los restos con 25 ml de éter isopropílico, se filtran y se secan a vacío. Se obtienen 2,15 g del producto esperado **49** (sólido blanco).
MS: $m/z = 299 [\text{M}+\text{Na}]^+$, $277 [\text{M}+\text{H}]^+$
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), $\delta(\text{ppm})$: 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 3,35 (m, 1H); de 3,48 a 3,73 (m, 4H); 3,92 (dd, $J = 2,0$ y $9,0$ Hz, 1H); 4,37 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H); 4,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,58 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 4,74 (dd, $J = 2,0$ y $4,0$ Hz, 1H); 4,91 d, $J = 6,0$ Hz, 1H).

Etapla 3: Preparación de (4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-7-etoxi-2,2-dimetil-4-viniltetrahidro-6*H*-furo[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-ona (**50**)

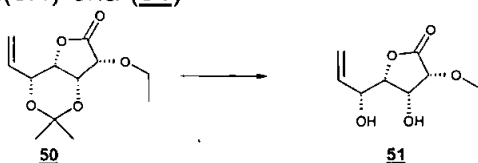
- 30
-
- 49** **50**
- En un matraz de tres bocas de 250 ml que contiene 2,15 g de **49** (7,78 mmol) y 100 ml de tolueno, con agitación y en atmósfera de argón, se añaden 2,12 g de imidazol (31,13 mmol) y 10,37 g de trifenilfosfina soportados por un copolímero de estireno (Fluka, cas: 39319-11-4, 31,13 mmol). Se lleva el medio a reflujo, se añaden en pequeñas porciones 5,93 g de iodo (23,35

mmol). Se continua el calentamiento durante 2h, a continuación se enfría, se filtra la resina, se lava con 20 ml de tolueno, y 50 ml de AcOEt. El medio de reacción se lava dos veces con 150 ml de una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (250g, eluyente CH₂Cl₂/MeOH - en gradiente MeOH 0 al 10%). Se recogen 800 mg del producto esperado **50**.

MS: m/z=265 [M+Na]⁺

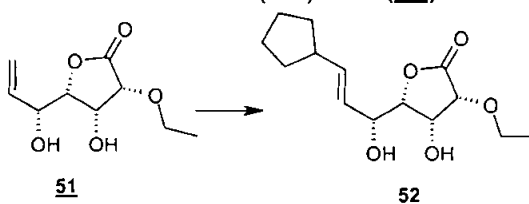
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 3,59 (m, 1H); 3,69 (m, 1H); 4,21 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 4,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,77 (dd, J = 2,0 y 4,0 Hz, 1H); 5,23 (td, J = 2,0 y 10,5 Hz, 1H); 5,34 (td, J = 2,0 y 17,0 Hz, 1H); 5,33 (m, 1H).

Etapa 4: Preparación de (3R,4R,5S)-3-etoxi-4-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxiprop-2-en-1-il]dihidrofuran-2(3H)-ona (**51**)



En un matraz de 25 ml que contiene 13 ml de agua y 800 ml de **50** (3,30 mmol), se añaden 2,8 ml de TFA. Se agita el medio durante 2 h a TA, a continuación se diluye el medio con 200 ml de agua, se congela y se liofiliza. Se obtienen 550 mg del producto esperado **51** (sólido blanco en copos).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 3,64 (q ancho, J = 7,0 Hz, 2H); 3,98 dd, J = 3,0 y 9,0 Hz, 1H); 4,29 (m, 2H); 4,36 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 5,21 (td, J = 1,5 y 10,5 Hz, 1H); 5,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 5,42 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,43 (td, J = 1,5 y 17,5 Hz, 1H); 5,96 (ddd, J = 4,5 – 10,5 y 17,5 Hz, 1H).

Etapa 5: Preparación de (3R,4R,5S)-5-[(1R,2E)-3-ciclopentil-1-hidroxiprop-2-en-1-il]-3-etoxi-4-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (**52**)

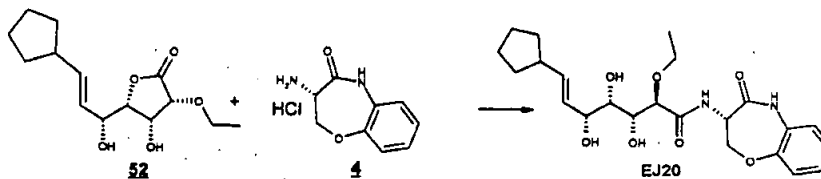


En un matraz de 50 ml, se añaden 550 mg de **51** (2,47 mmol), 0,987g de vinilciclopentano (10,26 mmol), 18 ml de CH₂Cl₂ y 63 mg de catalizador de Grubbs 2ª generación (C₄₆H₆₅Cl₂N₂PRu, PM 848,98, 0,030 mmol). Se agita el medio durante 24 h a TA, a continuación se filtra el insoluble, se evapora el

disolvente. El producto bruto se cromatografía sobre un cartucho de sílice (40g, eluyente Heptano/AcOEt, en *gradiente* AcOEt : 50 a 100%). Se obtienen 85 mg del producto esperado **52**.

- 5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,27 (m, 2H); de 1,47 a 1,79 (m, 6H); 2,44 (m, 1H); 3,62 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,95 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); de 4,20 a 4,28 (m, 2H); 4,33 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 5,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,49 (dd, J = 5,5 y 16,0 Hz, 1H); 5,81 (dd, J = 8,0 y 16,0 Hz, 1H).

- 10 Etapa 6: Preparación de (2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-2-etoxi-3,4,5-trihidroxi-N-[(3S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ej20**)



- 15 Se introducen sucesivamente en un tubo Wheatton, con agitación y bajo atmósfera de argón, 110 mg de **52** (407 μmol), 87 mg de **4** (407 μmol) y 169 mg de 2-etilhexanoato de sodio (1,02 mmol) en 2 ml de THF. La agitación se mantiene durante 24 horas a TA. El medio de reacción se concentra a sequedad. Los restos se cromatografían en un cartucho de sílice (8 g, eluyente AcOEt). Se recogen 75 mg del producto esperado **Ej20**.

- 20 MS: m/z = 471 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,23 (m, 2H); de 1,43 a 1,77 (m, 6H); 2,39 (m, 1H); de 3,23 a 3,55 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); de 4,23 a 4,40 (m, 4H); 4,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,69 (m, 1H); 5,39 (dd, J = 7,0 y 16,0 Hz, 1H); 5,59 (dd, J = 8,0 y 16,0 Hz, 1H); de 7,13 a 7,18 (m, 4H); 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 10,05 (s, 1H).

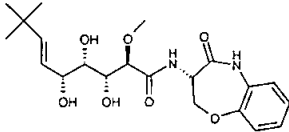
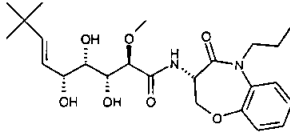
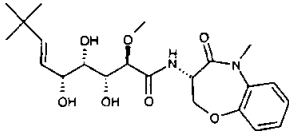
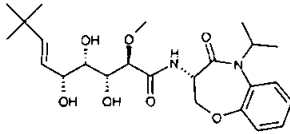
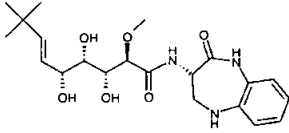
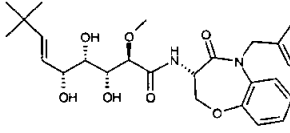
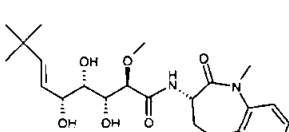
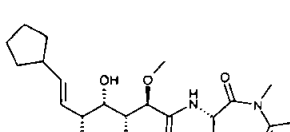
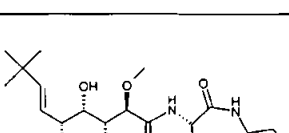
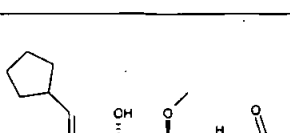
Actividad biológica de los productos preparados:

- 30 En el momento de la solicitud, se ha medido que el Caco2-TC7 del producto del ejemplo 2 (Único punto Papp = $52 \cdot 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$) es mejor que el del producto del ejemplo 22a (Único punto Papp = $6 \cdot 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$) descrito en la solicitud de patente WO2006/056696.

La actividad antiproliferativa de los productos de los ejemplos de la tabla 1 se determinó 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 μ L de producto a ensayar, a diferentes concentraciones, y 10 μ L de Timidina [metil-¹⁴C] (100 μ Ci/ml – actividad específica 47,90 mCi/mmol; NEN Technologies referencia NEC568 lote 3550-001), y a continuación las células se incuban a 37°C y 5% de CO₂.
- Medio utilizado para el cultivo de células HCT116 : medio DMEM 2 mM L-glutamina, 200 UI/ml penicilina, 200 μ g/ml estreptomicina y 10% (V/V) de suero fetal de ternera (Life Technologies).
- Después de 96 horas, la incorporación de ¹⁴C-timidina se cuenta en un contador de centelleo líquido 1450 Microbeta Wallac Trilux. Los resultados R se expresan en cpm (cuentas por minuto) y se convierten en porcentaje de inhibición de crecimiento GI% haciendo primeramente la sustracción de la media del número de cpm de los pocillos sin células B y dividiendo a continuación por el número de cpm de los pocillos de células no tratadas C que comprenden 20 μ L de medio de dilución del producto que contiene 1% de etanol. (GI % = (R - B) x 100 / C %).
- Los valores de CI50 se calculan con ayuda de la ecuación 205 de la aplicación XLFit (IDBS Company, GB) por análisis de regresión no lineal utilizando el algoritmo Marquardt (Donald W. MARQUARDT, J.Soc.industry.appl, vol 11, No. 2, Junio, 1963).
- Los productos de la tabla 1 presentan una CI50 sobre las células HCT116 generalmente inferior a 30 μ M, y preferentemente inferior a 100 nM. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 1 tiene una IC50 de 60 nM, el compuesto del ejemplo 2 tiene una CI50 de 32 nM, el compuesto del ejemplo 3 tiene una CI50 de 88 nM, el compuesto del ejemplo 4 tiene una CI50 de 45 nM, el compuesto del ejemplo 5 tiene una CI50 de 28 nM.

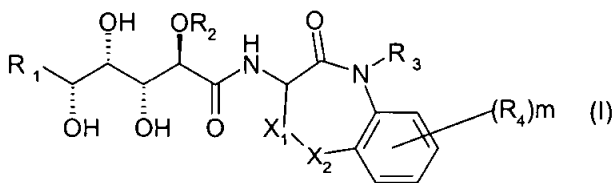
- Tabla 1 -

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
Ej1		Ej11	
Ej2		Ej12	
Ej3		Ej13	
Ej4		Ej14	
Ej5		Ej15	

Ej6		Ej16	
Ej7		Ej17	
Ej8		Ej18	
Ej9		Ej19	
Ej10		Ej20	

REIVINDICACIONES

1. Producto de fórmula general (I) siguiente :

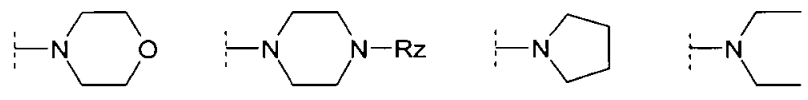


en la que:

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

cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o varios R_4 ;

- e) X_1 es $-CH_2-$, y X_2 se selecciona independientemente del grupo constituido por O, $N(R_5)$, o bien, X_1 y X_2 forman juntos un grupo divalente elegido independientemente entre $-N=C(R_5)-$, $-N(R_5)-C(R_5)(R_5)-$, pudiendo ser los dos sustituyentes R_5 idénticos o diferentes ;
- f) m tiene por valor 0, 1, 2, 3, ó 4 ;
- g) R_5 se elige independientemente entre un par de electrones no enlazantes, H, alquilo (C1-C12), alquenilo (C2-C12), alquinilo (C2-C12), halógeno-alquilo (C1-C12), aril-alquilo (C1-C12), heteroaril-alquilo (C1-C12), heteroarilaril-alquilo (C1-C12), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, en el que cada R_5 está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente elegido entre OH, halógeno, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), aril-alquilo (C1-C4), arilo, heteroaril-alquilo (C1-C4), heteroarilo, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $CONH_2$,



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

- 2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque 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 independientemente entre H, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

3. Producto según la reivindicación 2, caracterizado porque R₁ se elige entre (E) -CH=CH-CH(CH₃)(C₂H₅), (E) -CH=CH-CH(CH₃)₂, y (E) -CH=CH-C(CH₃)₃.
4. Producto según la reivindicación 2, caracterizado porque R₁ se elige entre (E) -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)(C₂H₅), (E) -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂, y (E) -C(CH₃)=CH-C(CH₃)₃.
5. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R₂ es metilo.
6. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que R₃ es H.
7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R₃ es metilo.
8. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque X₁ es -CH₂- y X₂ es O.
9. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque X₁ -CH₂- y X₂ es N(R₅) en el que R₅ es H o metilo o X₁ y X₂ forman juntos un grupo divalente -N=C(R₅)- en el que R₅ es fenilo.
10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado por que se elige entre :
 - N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida ;
 - N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida ;
 - N-((S)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;

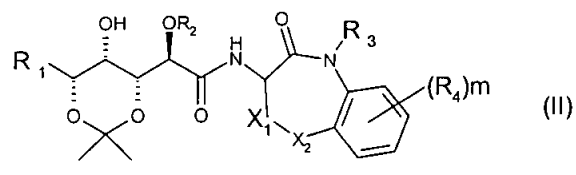
125.

N-((S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il)-(E)-
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;
N-((S)-1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il)-(E)-
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida.

- 5 11. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9
caracterizado por que se elige entre :
- (2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-1-bencil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-
benzodiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida ;
(2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-
10 benzodiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida ;
(2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-5-etil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzoxazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida ;
(2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-5-alil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzoxazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida;
15 (2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-N-[(3S)-4-oxo-5-
propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]non-6-enamida ;
(2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-trihidroxi-N-[(3S)-5-isopropil-4-oxo-2,3,4,5-
tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida ;
(2R,3R,4S,5R,6E)-N-[(3S)-5-(3,5-difluorobencil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-
20 1,5-benzoxazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-
enamida ;
(2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3S)-5-metil-
4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida ;
(2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-N-[(3S)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-
25 tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-3-il]-3,4,5-trihidroxi-2-metoxihept-6-
enamida ;
(2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3S)-4-oxo-9-
fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida ;
(2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-N-[(3S)-4-oxo-6-
30 fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida ;

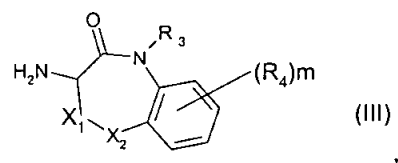
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-bromofenil)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida ;
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(3-tienil)hept-6-enamida ;
 5 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclopentil-2-etoxi-3,4,5-trihidroxi-*N*-[(3*S*)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il]hept-6-enamida.
12. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque está en forma :
- 10 a) no quiral, o
 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 tambien un hidrato o un solvato del producto de fórmula (I).
14. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un
 20 producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, 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):

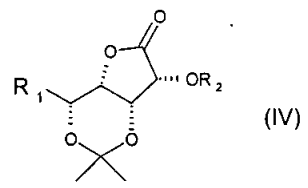


5 , en el que R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂ y m son tales como se han definido anteriormente, se somete a una hidrólisis para obtener un producto de fórmula general (I) o (I').

10 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) :

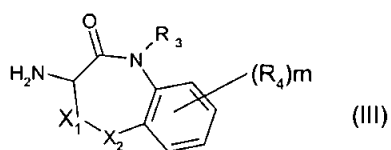


, en el que R₃, R₄ , X₁, X₂ y m son tales como se han definido anteriormente, con un producto de fórmula general (IV) :

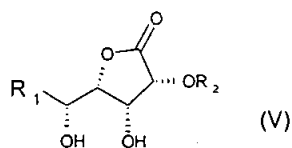


15 , en el que R₁, R₂ son tal como se han definido anteriormente, para obtener un producto de fórmula general (II).

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) :



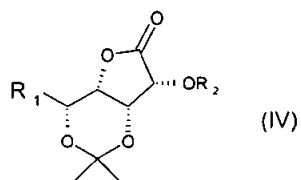
, en el que R_3 , R_4 , X_1 , X_2 y m son tales como se han definido anteriormente y un producto de fórmula general (V) :



5

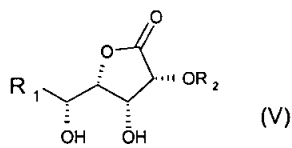
, en el que R_1 , R_2 son tal como se han definido anteriormente.

20. 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 (IV) :



10

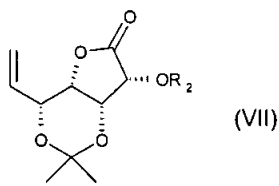
, en el que R_1 , R_2 son tal como se han definido anteriormente, sufre una hidrólisis para obtener un producto de fórmula general (V) :



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

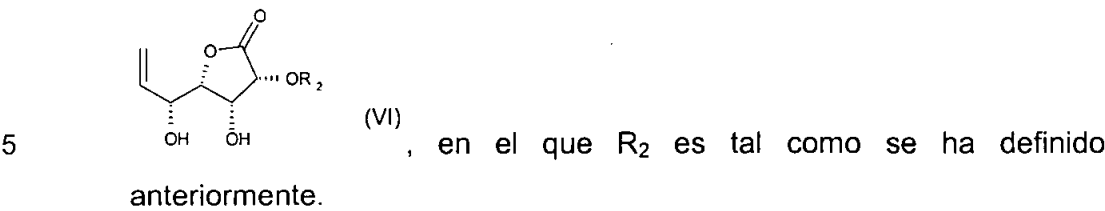
21. Procedimiento de preparación, según la reivindicación 19, de un producto de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12, o (I'), caracterizado por que un producto de fórmula general (VII) :

15

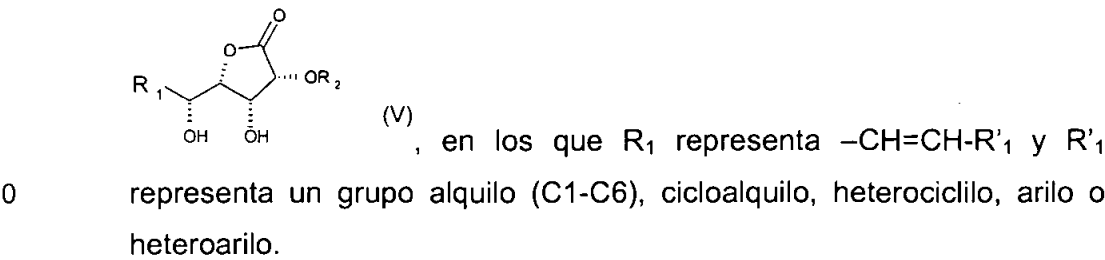


, en el que R_2 es tal como se ha definido anteriormente.

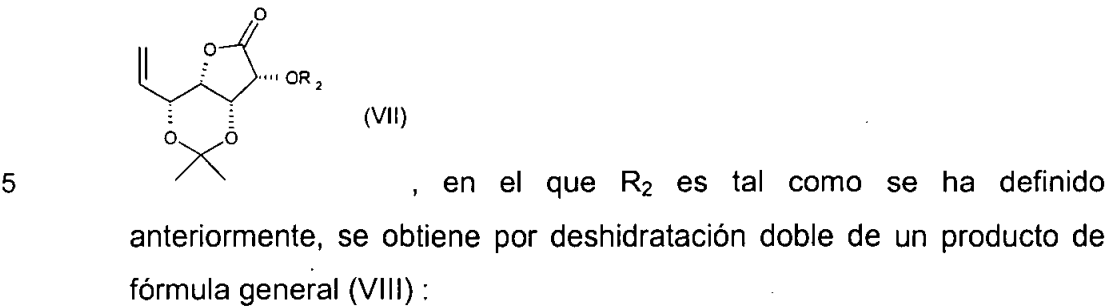
sufre una hidrólisis con el fin de obtener un producto de fórmula general (VI) :

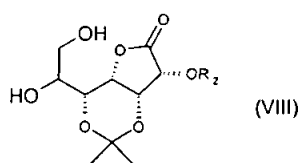


que se somete a una metátesis con el fin de obtener un producto de fórmula general (V) :



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_2 es tal como se ha definido anteriormente.

23. Productos de fórmula general (I'), (II) y (III) tal como se han definido en las reivindicaciones 17 a 22.
- 5 24. Productos de fórmula general (IV) y (V) tal como se han definido en las reivindicaciones 18 a 21 para los que R_2 es metilo o metilo y R_1 es -(E) - $CH=CH-C_5H_9$, -(E) - $CH=CH$ -tiofeno o -(E) - $CH=CH-C_6H_5$ donde el fenilo está sustituido con un átomo de bromo.
- 10 25. Productos de fórmula general (VI) tal como se han definido en las reivindicaciones 21 a 22 para los que R_2 es metilo o etilo.

Resumen

La presente invención se refiere particularmente a los derivados de 2-
alcoxi-3,4,5-trihidroxi-alquilamidas, su preparación, composiciones que las
5 contienen, y su utilización como medicamento, en particular como agentes
anticancerosos.

10

15

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

132

International application No
PCT/FR2007/000868

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D243/12 C07D243/14 C07D243/24 C07D267/14 A61K31/551 A61K31/5513 A61K31/423 A61P35/00 C07D493/04 C07D307/32					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
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) claim 2				1-25
A	WO 2005/014574 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BAIR KENNETH WALTER [US];) 17 February 2005 (2005-02-17) page 15; compound VII claim 1				1-25
A	WO 00/29382 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; KINDER FREDERICK) 25 May 2000 (2000-05-25) page 13; compounds XIX-XXII claim 1				1-25
-/--					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 29 octobre 2007			Date of mailing of the international search report 08/11/2007		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer SAMSAM BAKHTIARY, M		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000868

133

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KINDER F R ET AL: "SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF ESTER-MODIFIED ANALOGUES OF BENGAMIDE B" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, pages 3692-3699, XP002310388 ISSN: 0022-2623 page 3693; table 2 -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/000868

134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006056696 A2	01-06-2006	AR 052328 A1	14-03-2007
		AU 2005308710 A1	01-06-2006
		EP 1819679 A2	22-08-2007
		FR 2878528 A1	02-06-2006
		US 2007244087 A1	18-10-2007
WO 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 0029382 A	25-05-2000	AT 264309 T	15-04-2004
		AU 748016 B2	30-05-2002
		AU 1506000 A	05-06-2000
		BR 9915436 A	07-08-2001
		CA 2347773 A1	25-05-2000
		CN 1326445 A	12-12-2001
		CZ 20011707 A3	15-08-2001
		DE 69916488 D1	19-05-2004
		DE 69916488 T2	24-03-2005
		EP 1131297 A1	12-09-2001
		ES 2221463 T3	16-12-2004
		HU 0104224 A2	28-03-2002
		JP 3550545 B2	04-08-2004
		JP 2002529536 T	10-09-2002
		NO 20012428 A	17-07-2001
		PL 347633 A1	22-04-2002
		PT 1131297 T	31-08-2004
		SK 6692001 A3	08-10-2001
		TR 200101366 T2	22-10-2001
		ZA 200103419 A	26-06-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000868

135.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE				
INV. C07D243/12 A61K31/5513	C07D243/14 A61K31/423	C07D243/24 A61P35/00	C07D267/14 C07D493/04	A61K31/551 C07D307/32
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE				
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K 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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents			no. des revendications visées
P,X	WO 2006/056696 A2 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; ZHANG JIDONG [FR]; BHATNAGAR NEERJA [US]; RUXE) 1 juin 2006 (2006-06-01) revendication 2			1-25
A	WO 2005/014574 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BAIR KENNETH WALTER [US];) 17 février 2005 (2005-02-17) page 15; composé VII revendication 1			1-25
A	WO 00/29382 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; KINDER FREDERICK) 25 mai 2000 (2000-05-25) page 13; composés XIX-XXII revendication 1			1-25
-/--				
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents				
☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe				
* Catégories spéciales de documents cités:				
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent				
E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date				
L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)				
O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens				
P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée				
T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention				
X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément				
Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier				
Z document qui fait partie de la même famille de brevets				
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
29 octobre 2007			08/11/2007	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale			Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			SAMSAM BAKHTIARY, M	

136

C(sulte). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	KINDER F R ET AL: "SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF ESTER-MODIFIED ANALOGUES OF BENGAMIDE B" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, pages 3692-3699, XP002310388 ISSN: 0022-2623 page 3693; tableau 2 -----	1-25

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000868

137

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2006056696	A2	01-06-2006	AR 052328 A1	14-03-2007
			AU 2005308710 A1	01-06-2006
			EP 1819679 A2	22-08-2007
			FR 2878528 A1	02-06-2006
			US 2007244087 A1	18-10-2007
WO 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 0029382	A	25-05-2000	AT 264309 T	15-04-2004
			AU 748016 B2	30-05-2002
			AU 1506000 A	05-06-2000
			BR 9915436 A	07-08-2001
			CA 2347773 A1	25-05-2000
			CN 1326445 A	12-12-2001
			CZ 20011707 A3	15-08-2001
			DE 69916488 D1	19-05-2004
			DE 69916488 T2	24-03-2005
			EP 1131297 A1	12-09-2001
			ES 2221463 T3	16-12-2004
			HU 0104224 A2	28-03-2002
			JP 3550545 B2	04-08-2004
			JP 2002529536 T	10-09-2002
			NO 20012428 A	17-07-2001
			PL 347633 A1	22-04-2002
			PT 1131297 T	31-08-2004
			SK 6692001 A3	08-10-2001
			TR 200101366 T2	22-10-2001
			ZA 200103419 A	26-06-2002

139

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 88,419
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124871- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 17:00:49 Dep. 2020 NULCREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92992211	10/11/2008	36,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SDN: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 14775-846-076-4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124871- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 17:00:49 Dep: 2020 NULCREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 139



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 Nava Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

141

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 124871
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/000868
	Fecha inicio fase nacional	24/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0582

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 CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 23 ENE. 2009
adpall