Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

CSA220587

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 08-108828

54. **TÍTULO** DIMEROS DE DERIVADOS DE ARTEMISININA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108828- -00000-0000
Fecha: 2008-10-10 17:49:07 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

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: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. Alain COMMERCON
c/o Sanofi Aventis, Département Brevets – Tri E2/144
174 Avenue de France
F-75013 Paris,
Francia

2. Jidong ZHANG
c/o Sanofi Aventis, Département Brevets – Tri E2/144
174 Avenue de France
F-75013 Paris,
Francia

3. Augustin HITTINGER
c/o Sanofi Aventis, Département Brevets – Tri E2/144
174 Avenue de France
F-75013 Paris,
Francia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/000585 Fecha: 6 de abril de 2007
Publicación Internacional No. WO 2007/116135 A1 Fecha: 18 de octubre de 2007

6 Título (54)

DIMEROS DE DERIVADOS DE ARTEMISININA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

7 Clasificación Internacional (51) C07D 493/022

8 Prioridad SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
FR	11 de abril de 2006	06/03209

9 Comprobante de pago No.: 08-77,522 **Fecha:** 29 de septiembre de 2008

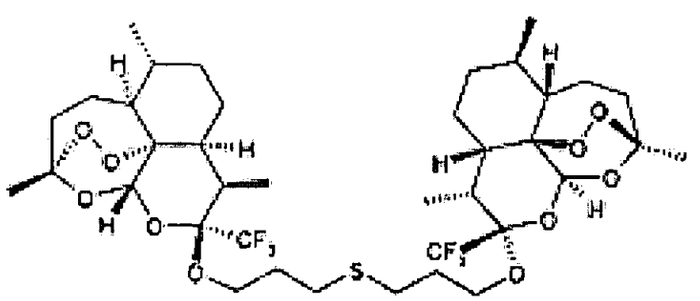
10

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



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/116135 A1

   Descripción:

   Páginas 34 en el idioma original

   Páginas 34 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 24

   Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

4

ME-43

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 9 - 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

14475
7804

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS
domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**
F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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 Nº 72_35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso_administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso_administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72_35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

© CAVELIER ABOGADOS

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma — Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par Me KOENIG

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de Nantes

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

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

8. - Sous N° 81908/2005

9. - Sceau Le signature

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

08 OCT 2008

JUAN MANUEL MONTERO REGINA NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

6

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

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

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 sise174 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)

Alain KOENIG
NOTAIRE
20, rue de la Paix - 75004 PARIS Cedex 02

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
   Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :

COMO NOTARIO SE[illegible] DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
08 OCT 2008
JUAN MANUEL PO[illegible]RO MEDINA
NOTARIO

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

08 OCT 2008

JUAN MANUEL COTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par Me KOENIG
3. - agissant en qualité de notaire
4. - est revêtu du sceau de l'ETUDE

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
7. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
8. - Sous N° 91203
9. - Sceau Le. signature

7

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLES, 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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
08 OCT 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
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 No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION ... DEL
5 DE SEPT... DE ...
del Ministerio de Justicia

8

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

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

1. País: República Francesa

   El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París

6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

   Sello del Tribunal de Primera Instancia de París

10- Firma: (Ilegible)

DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
08 OCT 2008
JUAN MANUEL SOLERO MEDINA
NOTARIO

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 071 B.S
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION ... DEL
... DE ... 30.
del Ministerio de Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

449243

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

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

08 OCT 2008

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

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

María Eugenia Sanint

INTERVENIDOS CON C.C. No.(s)

SANTAFE DE BOGOTA

ES COPIA AUTENTICA(S)

12 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
PABLO VELEZ ESCALANTE
Notario Sexto Encargado

3306

9

FR2006/016/co

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – Colombia

370

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

_____

domiciliado(s) en

_____

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

_____

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

CESSION

Je (nous), soussigné(s)
COMMERÇON Alain domicilié(s) à C/o Sanofi-aventis, Département des Brevets – Tri E2/144, 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

ZHANG Jidong domicilié(s) à C/o Sanofi-aventis, Département des Brevets – Tri E2/144, 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

HITTINGER Augustin domicilié(s) à C/o Sanofi-aventis, Département des Brevets – Tri E2/144, 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

déclare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s) inventeur(s) de l'invention:
DIMERES DE DERIVES D'ARTEMISININE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

déclare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation au profit de la société

sanofi-aventis

une société constituée et existant selon les lois de France

domiciliée à 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Tous les droits inhérents à cette invention et que cette société est autorisée à solliciter en son nom le brevet correspondant en République de Colombie.

COMMERÇON Alain Sept 12, 2008
ZHANG Jidong Sept 11, 2008.
HITTINGER Augustin Sept 11. 2008

Dado y firmado hoy/ Fait et signé le_____

en/à _____

Firma Signature

Je soussigné Me Antoine BAILLY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Messieurs Alain COMMERÇON; Jidong ZHANG et Augustin HITTINGER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune vérification de l'exactitude des faits et actes mentionnés dans le présent document

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-370

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française* **COLOMBIE**

Le présent acte public

2. a été signé par Mᵉ BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 17 SEP 2008

7. *par le Procureur général prés la Cour d'appel de Paris*

8. sous n° 87891

9. Sceau : ARNAULD

10. Signature

COUR D'APPEL DE PARIS ★ PROCUREUR GÉNÉRAL ★

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

TRADUCCION OFICIAL NO. 891//2008-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

CESION

NOSOTROS, ABAJO FIRMANTES:

COMMERCON ALAIN, domiciliado en C/o Sanofi-aventis, Departamento de Patentes, Tri E2/144, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

ZHANG JIDONG, domiciliado en C/o Sanofi-aventis, Departamento de Patentes, Tri E2/144, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

HITTINGER AUGUSTIN, domiciliado en C/o Sanofi-aventis, Departamento de Patentes, Tri E2/144, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

DIMEROS DE DERIVADOS DE ARTEMISINA, SU PREPARACION Y SU APLICACION TERAPEUTICA

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de la sociedad **sanofi aventis** constituida y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

FIRMADO: COMMERCON ALAIN	SEP 12, 2008
FIRMADO: ZHANG JIDONG	SEP 11, 2008
FIRMADO: HITTINGER AUGUSTIN	SEP 11, 2008

EL SUSCRITO ABOGADO **ANTOINE BAILLY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES **ALAIN COMMERCON, ZHANG JIDONG, HITTINGER AUGUSTIN** PUESTAS EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACION NO CONLLEVA NINGUNA

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

TRADUCCION OFICIAL NO. 891//2008-.

VERIFICACION ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **ANTOINE BAILLY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL **ABOGADO BAILLY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARIS 6. EL:
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **87891**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: N. ARNAULD

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3319
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

12

(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
18 octobre 2007 (18.10.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/116135 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 493/22 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000585

(22) Date de dépôt international : 6 avril 2007 (06.04.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
06/03209 11 avril 2006 (11.04.2006) FR

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

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **COMMERCON, Alain** [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS, Département des Brevets - Tri E2/144, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **ZHANG, Jidong** [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS, Département des Brevets - Tri E2/144, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **HITTINGER, Augustin** [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS, Département des Brevets - Tri E2/144, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : **MOREL-PECHEUX, Muriel**; SANOFI AVENTIS, Département des Brevets - Tri E2/144, 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, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

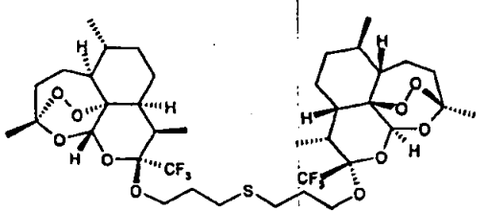
(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,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

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

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

(54) Title: DIMERS OF ARTEMISININ DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DIMERES DE DERIVES D'ARTEMISININE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel dimers of specific artemisinin derivatives, to the preparation thereof, to compositions containing them, and to their use as a medicament, in particular as anticancer agents. (I).

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dimères de dérivés d'artémisinine spécifiques, leur préparation, des compositions les contenant, et leur utilisation comme médicament, en particulier en tant qu'agents anticancéreux. (I).

WO 2007/116135 A1

DIMERES DE DERIVES D'ARTEMISININE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dimères de dérivés d'artémisinine, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

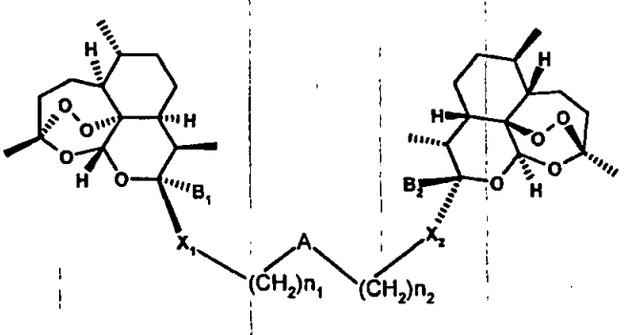
Plus particulièrement, l'invention se rapporte à des dimères de dérivés d'artémisinine présentant une activité anticancéreuse, et en particulier une activité inhibitrice de la prolifération cellulaire.

A ce jour, la plupart des composés commerciaux utilisés en chimiothérapie posent des problèmes importants d'effets secondaires, de tolérance par les patients ou encore de résistance. Ainsi, il y a un besoin important pour de nouvelles classes de composés susceptibles d'agir en tant qu'agents anti-cancéreux.

Parmi les produits naturels, l'artémisinine est un endoperoxide sesquiterpene qui a été isolé en 1971 de la plante *Artemisia annua* et présente des propriétés anti-malariques. Certains dérivés simples tels que la dihydroartémisinine ou l'artéméther ont été préparés et présentent également des propriétés anti-malariques. En plus de cette activité, il a été démontré que certains dérivés et dimères de l'artémisinine présentent des propriétés anti-cancéreuses (J. Med. Chem. 2003, 46, 987-994 ; brevet US 6,790,863).

Le problème que se propose de résoudre la présente invention est d'obtenir de nouveaux produits sous forme de dimères d'artémisinine présentant une activité anti-cancéreuse.

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



(I)

dans laquelle :

a) A est un groupe divalent choisi parmi –S-, -SO-, -SO_2-, -NR_a-, -$N^+(O^-)R_a$-, -$CONR_a$-, -NR_aSO_2-, -CO-, -COO-, -NR_aCONR_b-, -$NR_aSO_2NR_b$-, -

OP(O)(OR_a)O-, -OCONR_a-, -OCOO-, -O-, -C(=N-OR_a)-, un groupe époxyde, (C_1-C_6)alkylène, (C_1-C_6)alcénylène, (C_1-C_6)alcynylène, (C_3-C_8)cycloalkylène, (C_4-C_8)cycloalcènylène, arylène, hétéroarylène, hétérocyclyle, ces neuf derniers groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs substituants R_a ou R_b ;

b) X_1 et X_2 sont identiques ou différents, et sont choisis parmi N, O, S ;

c) B_1 et B_2 sont identiques ou différents, et représentent un groupe -$(CF_2)_p$-R_c dans lequel R_c est indépendamment F, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcényle, (C_1-C_6)alcynyle, (C_3-C_8)cycloalkyle, (C_4-C_8)cycloalcènyle, aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, -COR_1, -$COOR_1$, -$CONR_1R_2$, -OR_1, -SR_1, ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs substituants R_a ou R_b, identiques ou différents, et p a pour valeur 1, 2 ou 3 ;

d) n_1 et n_2 sont identiques ou différents, et ont pour valeur 0, 1, 2, 3 ou 4 ;

e) R_a et R_b sont identiques ou différents, et sont indépendamment choisis parmi: H, halogène, -(C_1-C_6)alkyle, -(C_1-C_6)alkyle-COO-R_1, -(C_1-C_6)alkyle-NR_1R_2, -(C_1-C_6)alkyle-aryle, -(C_1-C_6)alcényle, -(C_1-C_6)alcynyle, aryle, hétéroaryle, (C_3-C_8)cycloalkyle, (C_4-C_8)cycloalcènyle, hétérocyclyle, -OR_1, -$OCOR_1$, -COR_1, -$COOR_1$, -$CONR_1R_2$, -NR_1R_2, -NR_1COR_2, -SR_1, -SO_2R_1, -CN ;

f) R_1 et R_2 sont identiques ou différents, et sont indépendamment choisis parmi H, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcényle, (C_1-C_6)alcynyle, (C_3-C_8)cycloalkyle, (C_4-C_8)cycloalcènyle, aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

Aucun de ces dimères de l'art antérieur (J. Med. Chem. 2003, 46, 987-994 ; brevet US 6,790,863) n'est substitué par un groupe B_1 ou B_2 tel que décrit ci-dessus selon la présente invention.

Parmi les produits de formule générale (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les produits pour lesquels B_1 et B_2 sont identiques et sont CF_3.

Parmi les produits de formule générale (I) objets de l'invention, on peut également citer les produits de formule générale (I) pour lesquels X_1 et X_2 sont identiques et sont O.

Parmi ces produits, des produits préférés sont ceux pour lesquels A est –S-, -SO-

ou encore $-SO_2-$.

D'autres produits de formule générale (I) sont ceux pour lesquels A est $-N(CH_3)-$.

Selon la présente invention, n_1 et n_2 sont préférentiellement identiques et ont pour valeur 2, 3 ou 4.

D'autres produits de formule générale (I) sont ceux pour lesquels A est choisi parmi –NH-, $-N(CH_2-C(O)O-CH_2-CH_3)-$ ou $-N(CH_2-COOH)-$, et éventuellement caractérisé en ce que n_1 et n_2 sont identiques et ont pour valeur 2.

D'autres produits de formule générale (I) sont ceux pour lesquels A est choisi parmi (C_1-C_6)alcénylène ou époxyde, et éventuellement caractérisé en ce que n_1 et n_2 sont identiques et ont pour valeur 1.

D'autres produits de formule générale (I) sont ceux pour lesquels A est choisi parmi –NHCO- ou -1,2,3-triazole, et éventuellement caractérisé en ce que n_1 et n_2 sont différents et ont indépendemment pour valeur 1 ou 2.

Les produits de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les produits de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des produits de formule (I) font également partie de l'invention.

Les produits de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, etc ;
- un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, méthylcyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle,

cyclohexyle, etc ;

- un groupe fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;

- un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques;

- un groupe alcynyle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations acétyléniques ;

- un groupe alcoxy : un radical –O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;

- un groupe aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant de 5 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;

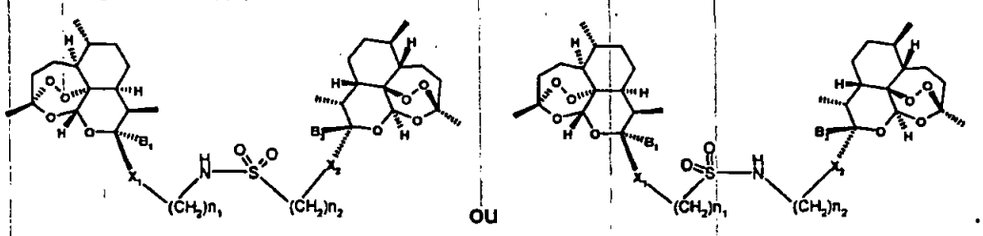
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique cyclique comprenant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. Les substituants pyrrol-1-yle ; pyrrol2-yle ; pyrrol3-yle ; furyle ; thienyle ; imidazolyle ; oxazolyle ; thiazolyle ; isoxazolyle ; isothiazolyle ; 1,2,4-triazolyle ; oxadiazolyle ; thiadiazolyle ; tétrazolyle ; pyridyle ; pyrimidyle ; pyrazinyle ; 1,3,5-triazinyle ; indolyle ; benzo[b]furyle ; benzo[b]thiényle ; indazolyle ; benzimidazolyle ; azaindolyle ; quinoléyle ; isoquinoléyle ; carbazolyle ; et acridyle sont des exemples de substituant hétéroaryle. Le terme « hétéroatome » fait référence ici à un atome au moins divalent, différent du carbone. N; O; S; et Se sont des exemples d'hétéroatome.

- un groupe cycloalkyle : un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 3 à 12 atomes de carbone. Les substituants cyclopropyle; cyclobutyle; cyclopentyle; cyclopentènyle; cyclopentadiényle; cyclohexyle; cyclohexènyle; cycloheptyle; bicyclo[2.2.1]heptyle ; cyclooctyle; bicyclo[2.2.2]octyle ; adamantyle ; et perhydronapthyle sont des exemples de substituant cycloalkyle.

- un groupe hétérocyclyle : 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.

Il est entendu que le groupe divalent A est susceptible d'être lié dans les deux sens possibles. Par exemple, lorsque le groupe divalent A est $-NHSO_2-$, le produit de formule générale (I) peut être :



Conformément à la présente invention, les produits de formule générale (I) peuvent être préparés selon les méthodes conventionnelles de la chimie organique. Des exemples de synthèse sont illustrés dans les schémas 1 à 4 ci-dessous, dans lequel les produits de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

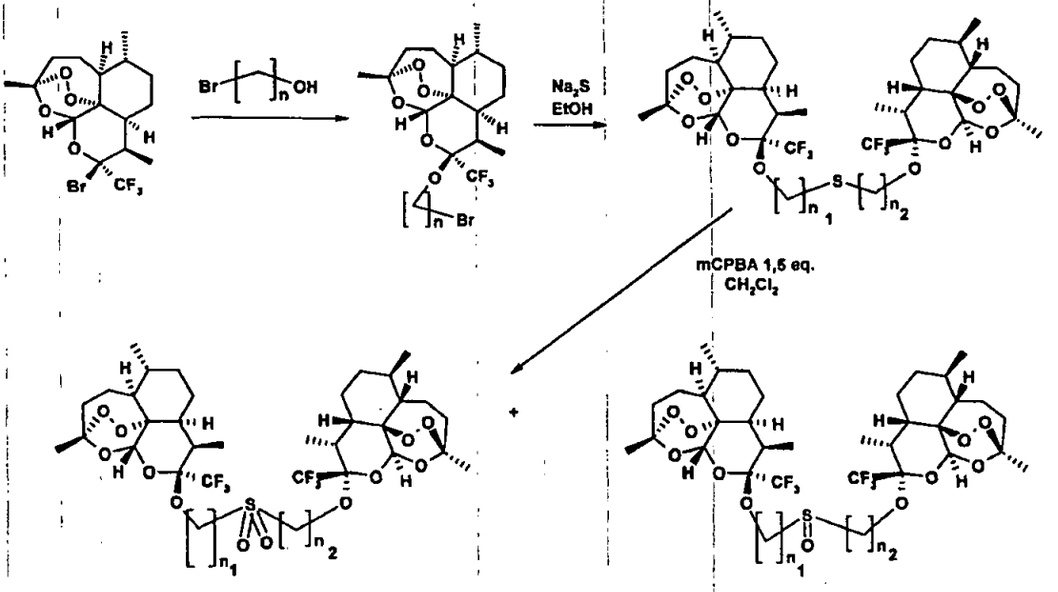


Schéma 1

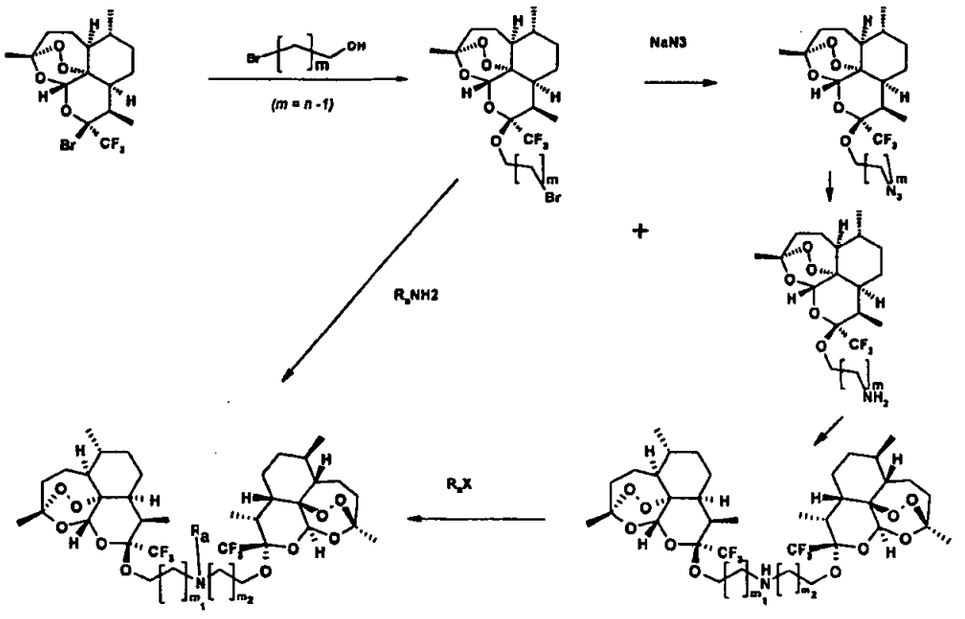


Schéma 2

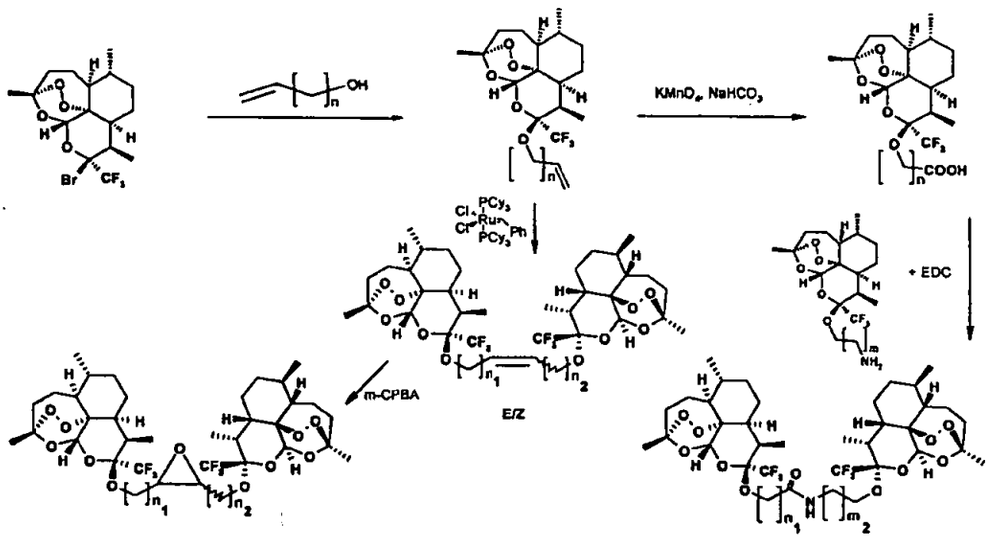


Schéma 3

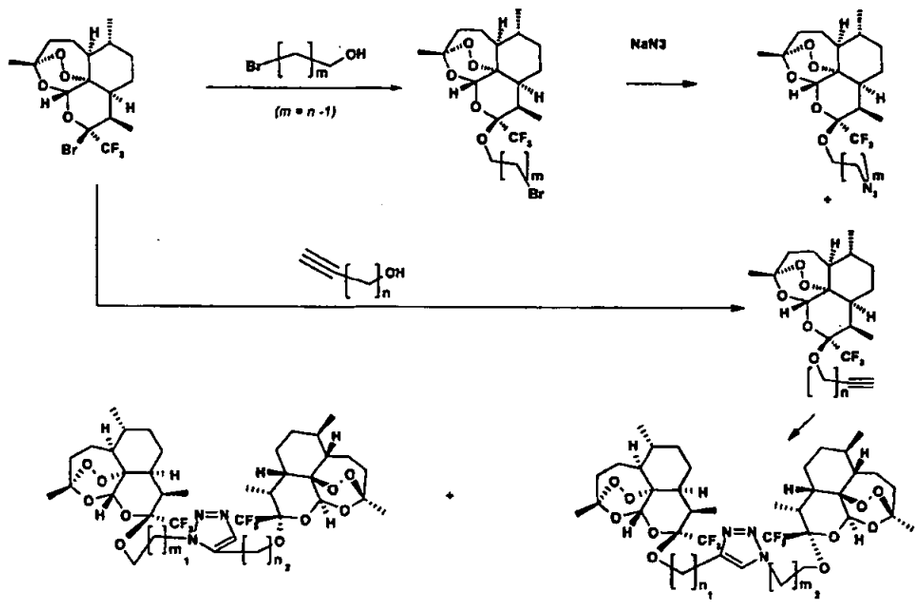
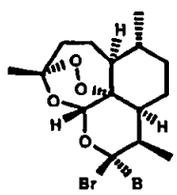


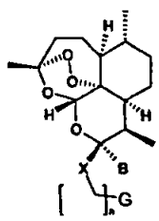
Schéma 4

Un objet de la présente invention concerne un procédé de préparation d'un produit de formule générale (I) caractérisé en ce que le produit de formule générale (III) suivante :



(III)

dans lequel B représente un substituant B_1 ou B_2 tel que défini précédemment, subit une substitution de l'atome de brome à l'aide d'un nucléophile tel qu'un bromo-alcool, pour donner un produit de formule générale (II) suivante :



(II)

dans lequel X représente un substituant X_1 ou X_2, tel que défini précédemment, n représente n_1 ou n_2, tel que défini précédemment, et dans lequel soit G représente un groupe partant tel qu'un atome de brome, puis ce produit de formule générale (II) subit une substitution nucléophile pour former un dimère de formule générale (I)

ou un précurseur d'un produit de formule générale (I), soit G représente une fonction chimique F1, qui peut éventuellement être activé par une réaction de réduction ou d'oxydation, puis ce produit de formule générale (II) réagit avec un autre produit de formule (II) où G représente un groupe partant tel qu'un atome de brome ou une fonction chimique F2 susceptible de réagir avec F1, pour former un dimère de formule générale (I) ou un précurseur d'un produit de formule générale (I).

Un objet de la présente invention concerne plus particulièrement les produits de formule générale (II) dans laquelle X est un atome d'oxygène, n a pour valeur 0, 1, 2, 3 ou 4, B est un groupe trifluorométhyle et G représente un atome de brome, un groupe –N3, -NH2, acényle, alcynyle ou –COOH. Ces composés sont utiles en tant que produits intermédiaires pour la synthèse des produits de formule générale (I).

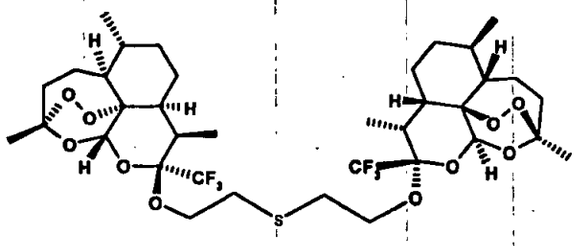
On entend par groupe partant, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains produits conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention.

Abréviations :

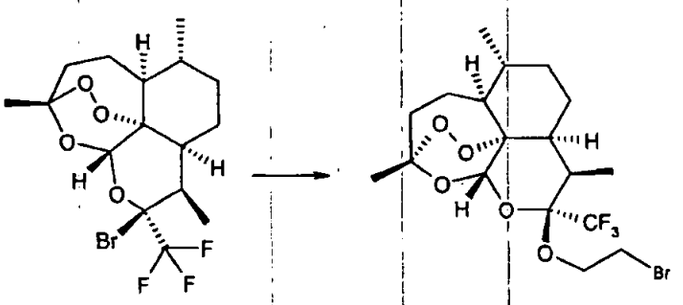
°C degré Celsius ; **CCM** chromatographie sur couche mince ; δ déplacement chimique ; **d** doublet ; **dd** doublet de doublets ; **DMSO-d^6** diméthylsulfoxyde deutéré ; **dt** doublet de triplets ; **éq.** équivalent ; **ES+/-** electrospray (modes positif / négatif) ; **g** gramme ; **h** heure ; **Hz** hertz ; **IC_{50}** constante d'inhibition à 50% d'activité ; **J** constante de couplage ; **m** multiplet ; **mg** milligramme ; **MHz** mégahertz ; **mL** millilitre ; **µL** microlitre ; **mm** millimètre ; **µm** micromètre ; **mmol** millimole ; **ppm** parties par million ; **q** quadruplet ; **Rf** rapport frontal ; **RMN ^{1}H** résonance magnétique nucléaire du proton ; **s** singulet ; **sl** singulet large ; **t** triplet ;; **U.V.** ultraviolet

EX1: (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[thiobis(2,1-éthanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)-3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine



EX1

a) Etape 1: Préparation de (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10-(2-bromoéthoxy)decahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine **2**



1 **2**

A une solution de 942 mg (2,27 mmol) de 3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin, (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-(bromo)decahydro-3,6,9-trimethyl-10-(trifluoromethyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine **1** (préparé selon *Org. Lett.* 2002, *4*, 757-759), dans 20 mL de dichlorométhane, sont ajoutés successivement à température ambiante 1,2 ml d'héxafluoropropanol (5 éq.), puis 1,6 mL de bromo-2-éthanol (10 éq.). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 heures 15 minutes, puis 10 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium sont ajoutés. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans l'heptane, puis élué par un gradient linéaire de 0 à 100% du mélange B [(Heptane/Acétate d'éthyle), (90/10), (V/V)] dans A (Heptane). 217 mg (21%) du

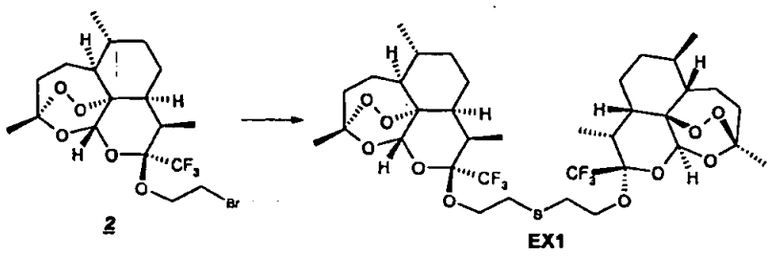
produit attendu 2 sont obtenus sous forme d'une huile.

Rf = 0,45 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (90/10), (V/V)

ES : m/z=481 (MNa^{+})

RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K : 0,92 (m partiellement masqué, 1H) ; 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ; 1,01 (d large, J = 7,5 Hz, 3H) ; de 1,21 à 1,58 (m, 4H) ; 1,42 (s, 3H) ; de 1,65 à 2,08 (m, 5H) ; 2,38 (m, 1H) ; 2,88 (m, 1H) ; de 3,45 à 3,57 (m, 2H) ; 4,02 (m, 1H) ; 4,17 (m, 1H) ; 5,57 (s, 1H) .

b) Etape 2: préparation l'**EX1**



A une solution de 215 mg (0,47 mmol) de 2 dans 16 mL d'éthanol anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés après 10 minutes 18 mg (0,234 mmol) de sulfure de sodium. L'agitation est maintenue à cette température pendant environ 190 heures. 20 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium sont ensuite ajoutés. Le mélange est extrait par 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec 20mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans l'heptane, puis élué par un gradient linéaire de 0 à 100% du mélange B [(Heptane/Acétate d'éthyle), (85/15), (V/V)] dans A (Heptane). 60 mg (33%) du produit attendu **EX1** sont obtenus sous forme de meringue.

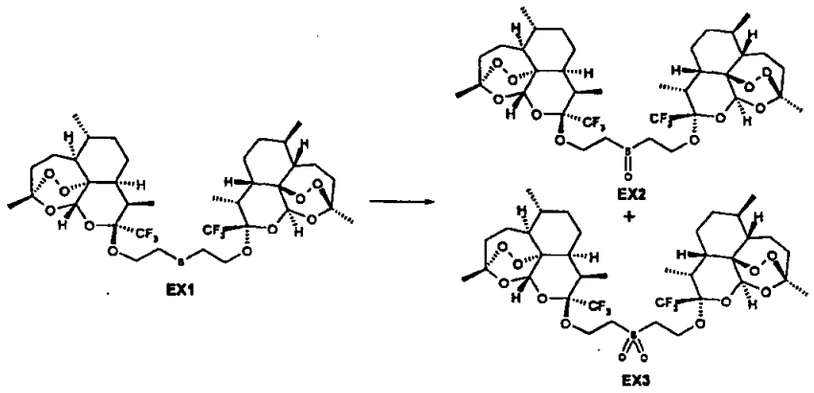
Rf = 0,20 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (90/10), (V/V)

ES : m/z=835 $(M + HCOOH - H)^{-}$

RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxide – d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 303K : 0,86 (m partiellement masqué, 2H) ; 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 0,93 (d large, J = 7,5 Hz, 6H) ; 1,22 (m,

2H) ; de 1,27 à 1,60 (m, 8H) ; 1,31 (s, 6H) ; 1,66 (m, 2H) ; de 1,75 à 1,89 (m, 4H) ; 2,04 (m, 2H) ; 2,21 (m, 2H) ; 2,67 (m, 2H) ; de 2,71 à 2,87 (m, 4H) ; 3,64 (m, 2H) ; 3,94 (m, 2H) ; 5,58 (s, 2H)

EX2 :(3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[sulfinylbis(2,1-éthanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine et **EX3** : (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[sulfonylbis(2,1-éthanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)-3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine



A une solution de 35 mg (0,044 mmol) de l'**EX1** dans 3 mL de dichlorométhane à une température voisine de 20°C, sont ajoutés lentement 16,4 mg (0,066 mmol) d'acide *meta*-chloroperbenzoïque. L'agitation est maintenue à cette température pendant environ 3 heures puis 3 mL d'une solution saturée en bicarbonate de sodium sont ajoutés. Le mélange est extrait par 3 x 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec 2x 10 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans l'heptane, puis élué par un gradient linéaire de 0 à 100% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. 14,5mg (40%) du produit **EX3** sont obtenus sous forme d'un solide blanc :

Rf = 0,60 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (50/50), (V/V)

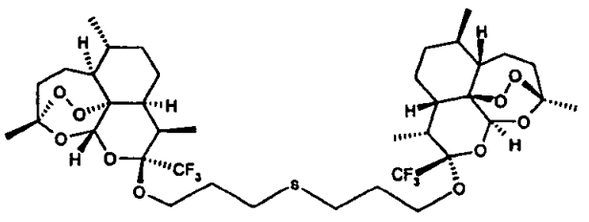
ES : m/z=867 (M + HCOOH – H)$^-$

RMN 1H à 500 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxide – d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 298K: 0,85 (m partiellement

masqué, 2H) ; 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 0,92 (d large, J = 7,5 Hz, 6H) ; 1,18 (m, 2H) ; 1,32 (s, 6H) ; 1,36 (m, 2H) ; de 1,47 à 1,58 (m, 6H) ; 1,62 (m, 2H) ; 1,71 (m, 2H) ; 1,84 (m, 2H) ; 2,04 (m, 2H) ; 2,21 (m, 2H) ; 2,68 (m, 2H) ; 3,48 (m, 2H) ; 3,59 (m, 2H) ; 3,83 (m, 2H) ; 4,19 (m, 2H) ; 5,63 (s, 2H).

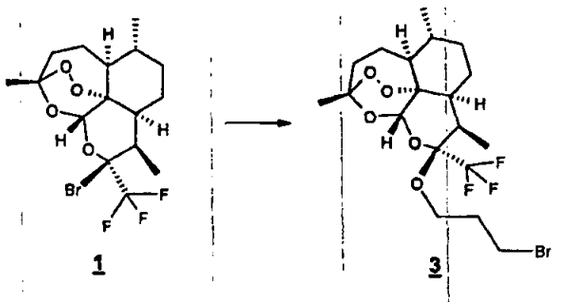
ainsi que 12,4 mg (35%) du produit **EX2** sous forme de meringue blanche :
Rf = 0,22 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (50/50), (V/V)
ES : m/z=851(M + HCOOH – H)$^-$
RMN 1H à 500 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxide – d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 298K (un mélange 50% -50 % d'isomères) :0,85 (m partiellement masqué, 2H) ; 0,88 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ; 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ; 0,93 (d large, J = 7,5 Hz, 6H) ; de 1,14 à 1,89 (m, 16H) ; 1,31 (s, 3H) ; 1,32 (s, 3H) ; 2,03 (m, 2H) ; 2,20 (m, 2H) ; 2,67 (m, 2H) ; 2,98 (m, 2H) ; 3,12 (m, 2H) ; 3,79 (m, 1H) ; 3,87 (m, 1H) ; de 4,11 à 4,20 (m, 2H) ; 5,58 (s, 1H) ; 5,61 (s, 1H).

EX4: (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[thiobis(3,1-propanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine



EX4

a) Etape 1: Preparation du (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10-(3-bromopropoxy)decahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine **3**



1 3

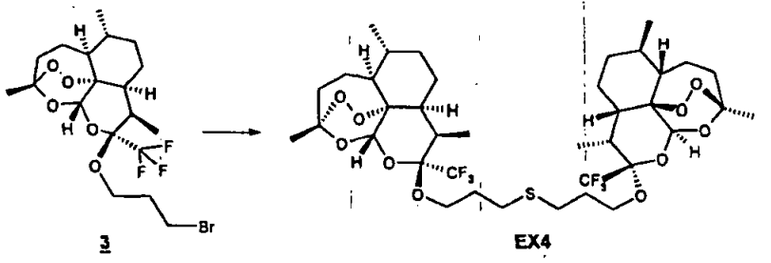
A une solution de 471 mg (1,14 mmol) de 1 dans 7 mL de dichlorométhane, sont ajoutés successivement à température ambiante 0,607 ml d'héxafluoropropanol (5 éq.), puis 1,03 mL de bromo-3-propanol (10 éq.). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 heures 30 minutes, puis 5 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium sont ajoutés, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionnée au préalable dans l'heptane, puis élué par un gradient linéaire de 0 à 100% du mélange B [(Heptane/Acétate d'éthyle), (90/10), (V/V)] dans A (Heptane). 229 mg (43%) du produit attendu 3 sont obtenus sous forme d'une huile.

Rf = 0,38 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (90/10), (V/V)

IC : m/z=490 $(MNH_4)^+$; m/z=354 $(m/z=490 - BrCH_2CH_2CH_2OH + 2H)^+$

RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 ppm à la température de 303K : 0,90 (m partiellement masqué, 1H) ; 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ; 1,00 (d large, J = 7,5 Hz, 3H) ; de 1,22 à 1,54 (m, 4H) ; 1,44 (s, 3H) ; de 1,60 à 1,73 (m, 2H) ; 1,82 (m, 1H) ; 1,91 (m, 1H) ; de 2,00 à 2,20 (m, 3H) ; 2,39 (m, 1H) ; 2,87 (m, 1H) ; de 3,45 à 3,55 (m, 2H) ; 3,80 (m, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 5,41 (s, 1H).

b) Etape 2: préparation de l'**EX4**



3 EX4

A une solution de 220 mg (0,46 mmol) du produit 3 dans 16 mL d'éthanol anhydre,

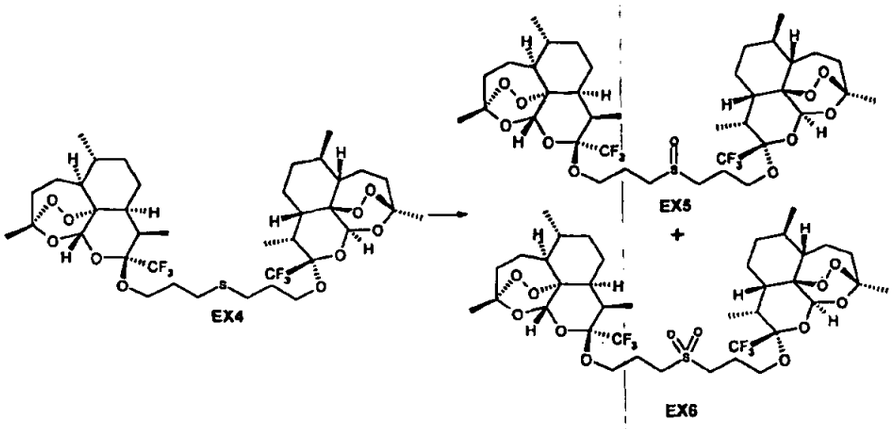
sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés après 10 minutes 18,2 mg (0,23 mmol) de sulfure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant environ 80 heures puis 20 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium sont ajoutés. Le mélange est extrait par 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec 20mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans l'heptane, puis élué par un gradient linéaire de 0 à 100% du mélange B [(Heptane/Acétate d'éthyle), (85/15), (V/V)] dans A (Heptane). 103 mg (54%) du produit attendu **EX4** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

Rf = 0,20 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (90/10), (V/V)

ES : m/z=841 MNa^+

RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K : 0,93 (m partiellement masqué, 2H) ; 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1,00 (d large, J = 7,5 Hz, 6H) ; de 1,22 à 1,38 (m, 4H) ; 1,43 (s, 6H) ; de 1,44 à 1,55 (m, 4H) ; de 1,63 à 1,74 (m, 12H) ; 2,04 (m, 2H) ; 2,38 (m, 2H) ; de 2,51 à 2,66 (m, 4H) ; 2,85 (m, 2H) ; 3,71 (m, 2H) ; 3,91 (m, 2H) ; 5,37 (s, 2H) .

EX5 :(3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[sulfinylbis(3,1-propanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine et **EX6**: (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[sulfonylbis(3,1-propanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)-3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine



A une solution de 21,4 mg (0,026 mmol) de l'**EX4** dans 2 mL de dichlorométhane à une température voisine de 20°C, sont ajoutés lentement 9,1 mg (0,036 mmol) d'*acide meta* chloroperbenzoïque. L'agitation est maintenue à cette température pendant environ 3 heures puis 3 mL d'une solution saturée en bicarbonate de sodium sont ajoutés. Le mélange est extrait par 3 x 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec 2x 10 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans l'heptane, puis élué par un gradient linéaire de 0 à 100% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. 7,7 mg (34%) du produit **EX6** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

Rf = 0,68 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (50/50), (V/V)

ES : m/z=873 MNa^+

RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K :0,92 (m partiellement masqué, 2H) ; 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1,00 (d large, J = 7,5 Hz, 6H) ; de 1,23 à 1,38 (m, 4H) ; 1,43 (s, 6H) ; de 1,44 à 1,72 (m, 8H) ; 1,83 (m, 2H) ; 1,92 (m, 2H) ; 2,05 (m, 2H) ; 2,12 (m, 4H) ; 2,38 (m, 2H) ; 2,87 (m, 2H) ; 3,00 (m, 2H) ; 3,13 (m, 2H) ; 3,75 (m, 2H) ; 3,97 (m, 2H) ; 5,34 (s, 2H).

ainsi que 8,5 mg (39%) du produit **EX5** sous forme de meringue blanche.

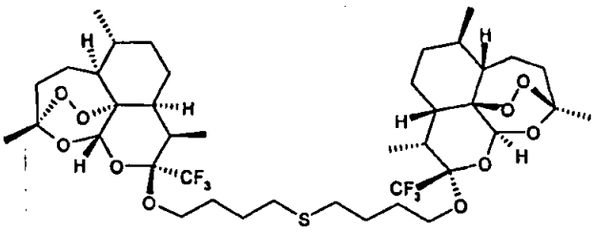
Rf = 0,20 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (50/50), (V/V)

ES : m/z=857 MNa^+

RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-

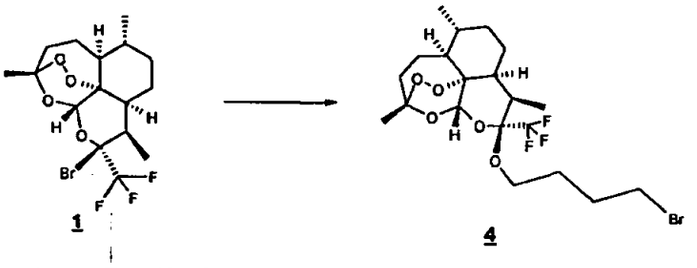
d1) référencé à 7,27 à la température de 303K (un mélange 50%-50% d'isomères): 0,90 (m partiellement masqué, 2H) ; 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1,00 (d large, J = 7,5 Hz, 6H) ; de 1,24 à 1,36 (m, 4H) ; 1,43 (s, 6H) ; de 1,45 à 1,72 (m, 8H) ; 1,82 (m, 2H) ; 1,92 (m, 2H) ; de 2,00 à 2,11 (m, 6H) ; 2,38 (m, 2H) ; de 2,68 à 2,82 (m, 4H) ; 2,86 (m, 2H) ; 3,77 (m, 2H) ; 3,96 (m, 2H) ; 5,33 (s, 1H) ; 5,35 (s, 1H) .

EX7: (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[thiobis(4,1-butanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)-3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine



EX7

a) Etape 1: preparation du (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10-(4-bromobutoxy)decahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine, 4



1 4

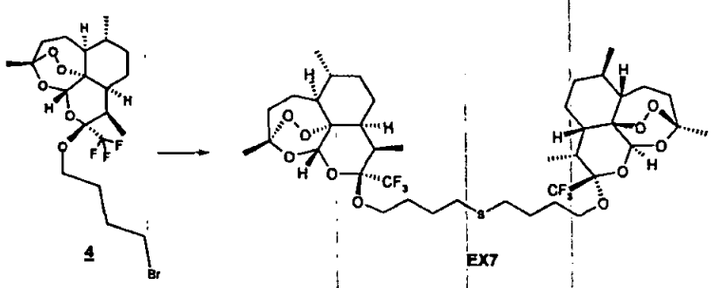
A une solution de 1,07 g (2,58 mmol) de 1 dans 15 mL de dichlorométhane, sont ajoutés successivement à température ambiante 1,36 ml d'héxafluoropropanol (5 éq.), puis 2,5 g de bromo-4-butanol (6,3 éq.) Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 3 heures, puis 6 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium sont ajoutés. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans l'heptane, puis élué par un gradient linéaire de 0 à 100% du mélange B [(Heptane/Acétate d'éthyle), (90/10), (V/V)] dans A (Heptane). 90 mg (7%) du produit attendu 4 sont obtenus sous forme d'une huile.

Rf = 0,40 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (9/1), (V/V)

IC : m/z=504 MNH_4^+

RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxide – d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 298K : 0,92 (m partiellement masqué, 1H) ; 0,97 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ; 1,00 (d large, J = 7,5 Hz, 3H) ; de 1,05 à 1,62 (m partiellement masqué, 6H) ; 1,43 (s, 3H) ; de 1,65 à 2,10 (m, 7H) ; de 2,33 à 2,45 (m, 1H) ; 2,84 (m, 1H) ; de 3,40 à 3,51 (m, 2H) ; 3,63 (m, 1H) ; 3,88 (m, 1H) ; 5,32 (s, 1H) .

b) Etape 2: préparation de l'**EX7**



A une solution de 90 mg (0,19 mmol) de **4** dans 5 mL d'éthanol anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés après 10 minutes 5,7 mg (0,073 mmol) de sulfure de sodium. L'agitation est maintenue à cette température pendant environ 42 heures puis 5 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium sont ajoutés. Le mélange est extrait par 3 x 5 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec 5 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans l'heptane, puis élué par un gradient linéaire de 0 à 20% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. 33 mg (50%) du produit attendu **EX7** sont obtenus sous forme d'une meringue.

Rf = 0,20 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (9/1), (V/V)

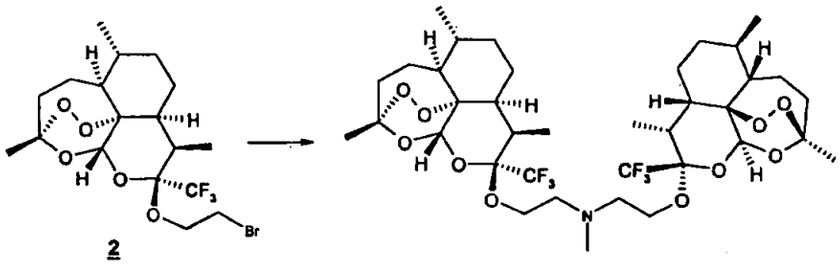
ES : m/z=891 $(M + HCOOH - H)^-$

RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxide – d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 298K : 0,93 (m partiellement masqué, 2H) ; 0,97 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ; 1,00 (d large, J = 7,5 Hz, 6H) ; de 1,22 à 1,37 (m, 4H) ; 1,43 (s, 6H) ; 1,50 (m, 4H) ; de 1,62 à 1,86 (m, 14H) ; 1,91 (m, 2H) ;

30

2,04 (m, 2H) ; 2,38 (m, 2H) ; 2,54 (m, 4H) ; 2,84 (m, 2H) ; 3,62 (m, 2H) ; 3,85 (m, 2H) ; 5,33 (s, 2H) .

EX8: 2-[[(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-decahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)-3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépin-10-yl]oxy]-*N*-[2-[[(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-decahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)-3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépin-10-yl]oxy]éthyl]-*N*-méthyl- éthanamine



A une solution de 100 mg (0,218 mmol) du composé **2** dans 0,6 ml de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 33 mg (0,218 mmol) d'iodure de sodium et 0,545 ml (1,09 mmol) d'une solution de méthylamine 2M dans le tétrahydrofurane. L'agitation est maintenue à 40°C pendant environ 20 heures. Le mélange réactionnel est repris par 3ml d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis extrait par 3x3 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans l'heptane, puis élué par un gradient de 0 à 30% d'acétate d'éthyle dans l'heptane.

15 mg (18%) du produit attendu **EX8** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

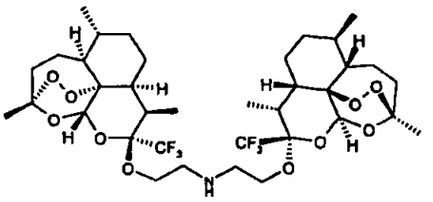
Rf = 0,25 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (7/3), (V/V)

ES : m/z=788 MH^+

RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K après addition d'une goutte d'acide acétique-d4-(CD3OD-d4) : 0,91 (m partiellement masqué, 2H) ; 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 0,98 (d large, J = 7,0 Hz, 6H) ; 1,28 (m, 2H) ; de 1,33 à 1,63 (m, 8H) ; 1,39 (s,

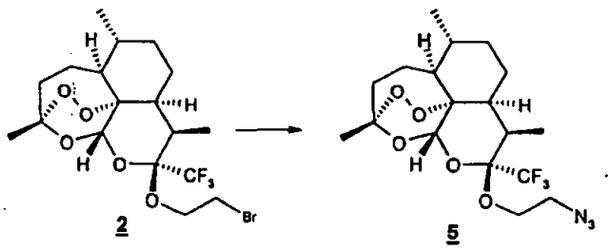
6H) ; 1,69 (m, 2H) ; 1,78 (m, 2H) ; 1,89 (m, 2H) ; 2,02 (m partiellement masqué, 2H) ; 2,36 (m, 2H) ; 2,86 (m partiellement masqué, 2H) ; 2,89 (s, 3H) ; 3,38 (m, 4H) ; 4,19 (m, 4H) ; 5,38 (s, 2H) .

EX 9 : 2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}-N-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)éthanamine



EX9

a) étape 1 : préparation du (3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-10-(2-azidoéthoxy)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromène, 5



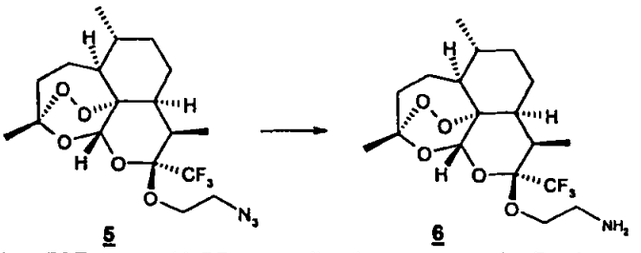
2 5

A une solution de 574 mg (1,25 mmol) du composé 2 dans 20 mL de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 162,5 mg (2,5 mmol) d'azoture de sodium. L'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est repris par 60 mL d'eau distillée puis extrait par 2 x 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 2 x 80 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite. 527 mg (Rendement quantitatif) du produit attendu **5** sont obtenus sous forme d'une huile jaune.

Rf = 0,43 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (8/2), (V/V)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz) δ_{ppm} : 5.48 (s, 1H) ; 3.97 (m, 1H) ; 3.78 (m, 1H) ; 3.48 (m, 2H) ; 2.88 (qu, 1H) ; 2.39 (td, 1H) ; 2.05 (dt, 1H) ; 197-1.88 (m, 1H) ; 1.87-1.77 (m, 2H) ; 1.76-1.68 (m, 1H) ; 1.53 (m, 1H) ; 1.50 (m, 1H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.39-1.25 (m, 2H) ; 1.03 (d, 3H) ; 1.01-0.89 (m, 1H) ; 0.98 (d, 3H).

b) étape 2 : préparation du 2-{[(3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthanamine, 6



5 6

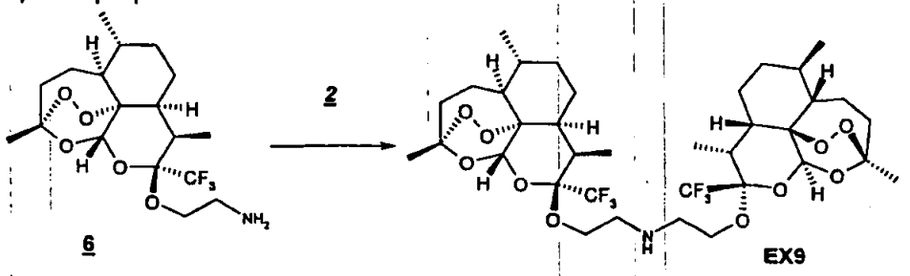
A une solution de 527 mg (1,25 mmol) du composé 5 dans 7 mL de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 328 mg (1,25 mmol) de triphénylphosphine. L'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 24 heures. Le mélange réactionnel est repris par 1 mL d'eau distillée puis on poursuit l'agitation pendant environ 24 heures à la même température. Le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu ainsi obtenu est repris par 5 mL de dichlorométhane, lavé par 2 mL d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans le dichlorométhane, puis élué par un gradient linéaire de 0 à 100% du mélange B [(Dichlorométhane/Méthanol), (90/10), (V/V)] dans A (Dicloromethane). 344 mg (70%) du produit attendu 6 sont obtenus sous forme d'une poudre blanche.

MS : ES^+ : $[M+H]^+$ = 396.

Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K : 0,94 (m partiellement masqué, 1H) ; 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ; 1,03 (d large, J = 7,0 Hz, 3H) ; 1,30 (m, 2H) ; de 1,40 à 1,56 (m, 2H) ; 1,42 (s, 3H) ; de 1,63 à 1,95 (m,

4H) ; 2,04 (m, 1H) ; 2,38 (m, 1H) ; 2,45 (m étalé, 2H) ; 2,87 (m, 1H) ; 2,94 (m, 2H) ; 3,75 (m, 1H) ; 3,85 (m, 1H) ; 5,42 (s, 1H) .

c) étape 3 : préparation de **EX9**



A une solution de 282 mg (0,534 mmol) du composé 2 dans 7 mL de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 98 mg (0,593 mmol) d'iodure de potassium, 164 mg (1,19 mmol) de carbonate de potassium et 232 mg (0,587 mmol) du composé 6. L'agitation est maintenue à 70°C pendant environ 7 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 10 mL de dichlorométhane, puis lavé par 6 mL d'eau distillée, la phase aqueuse est à nouveau extraite par 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par 6 mL d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans le mélange (Heptane/Acétate d'éthyle), (9/1), (V/V) puis élué par un gradient de 10 à 60% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. 116 mg (28%) du produit attendu **EX9** sont obtenus sous forme d'un solide jaune pâle.

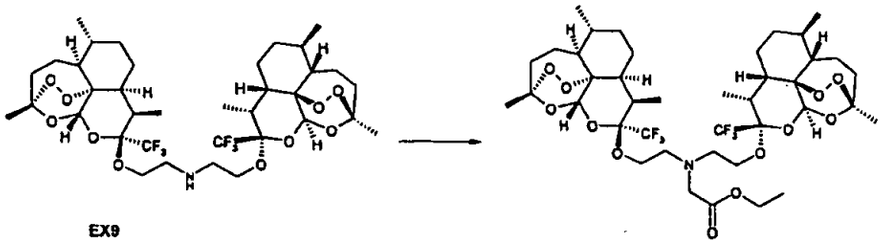
Rf = 0,16 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (8/2), (V/V)

MS : ES^+ : $[M+H]^+$ = 774.

ES^- : $[M+HCOOH+H]^+$ = 818.

Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K : 0,92 (m partiellement masqué, 2H) ; 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1,00 (d large, J = 7,0 Hz, 6H) ; de 1,20 à 1,39 (m, 4H) ; 1,42 (s, 6H) ; de 1,40 à 1,83 (m, 11H) ; 1,90 (m, 2H) ; 2,03 (m, 2H) ; 2,38 (m, 2H) ; de 2,73 à 2,91 (m, 6H) ; 3,75 (m, 2H) ; 3,91 (m, 2H) ; 5,47 (s, 2H).

EX 10 : N,N-bis(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)glycinate d'éthyle



EX9 EX10

A une solution de 37 mg (0,047 mmol) du composé **EX9** dans 1 mL de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 15 µL (0,133 mmol) de l'ester éthylique de l'acide bromoacétique, 8 mg (0,047 mmol) d'iodure de potassium, 10 mg (0,071 mmol) de carbonate de potassium. L'agitation est maintenue à 50°C pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 5 mL d'acétate d'éthyle, puis lavé par 3 mL d'eau distillée la phase aqueuse est à nouveau extraite par 2x5 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 2x5 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable puis élué dans le mélange(Heptane/Acétate d'éthyle), (80/20), (V/V), 30mg (74%) du produit attendu **EX10** sont obtenus sous forme d'une pâte incolore.

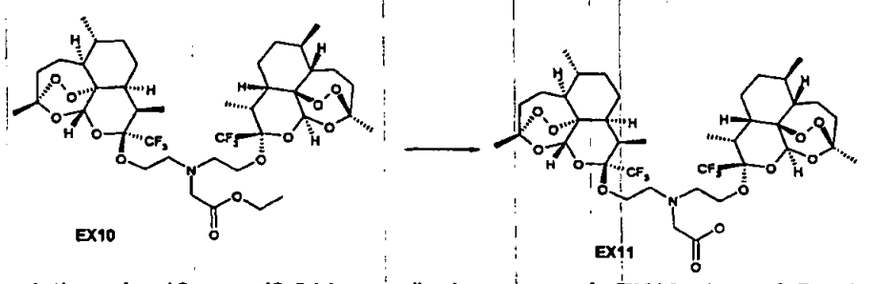
CCM Rf = 0,49 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (7/3), (V/V)

MS : ES^+ : $[M+H]^+$ = 860.

ES^- : $[M+HCOOH+H]^+$ = 904.

Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K: De 0,80 à 1,00 (m, 14H) ; de 1,19 à 1,38 (m partiellement masqué, 4H) ; 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 1,40 (s, 6H) ; de 1,44 à 1,58 (m partiellement masqué, 4H) ; de 1,61 à 1,82 (m, 6H) ; 1,89 (m, 2H) ; 2,02 (m, 2H) ; 2,36 (m, 2H) ; de 2,70 à 2,90 (m, 4H) ; 3,02 (m, 2H) ; 3,40 (d, J = 17,5 Hz, 1H) ; 3,61 (m, 2H) ; 3,67 (d, J = 17,5 Hz, 1H) ; 3,98 (m, 2H) ; de 4,06 à 4,22 (m, 2H) ; 5,40 (s, 2H).

EX 11 : N,N-bis(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)glycine



A une solution de 10 mg (0,011 mmol) du composé **EX10** dans 0,5 mL de méthanol, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 59 µL (0,059 mmol) d'une solution aqueuse de soude 1N. L'agitation est maintenue à la même température pendant environ 6,5 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 3 mL d'acétate d'éthyle, puis lavé par 1 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase aqueuse est à nouveau extraite par 3 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable puis élué dans le mélange (dichlorométhane/méthanol), (95/05), (V/V) 8 mg (81%) du produit attendu **EX11** sont obtenus sous forme d'un solide incolore.

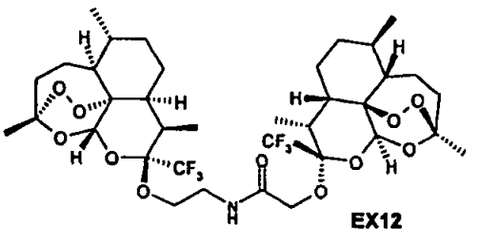
MS : ES^+ : $[M+H]^+$ = 832.

ES^- : $[M-H]^-$ = 830.

Spectre RMN 1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DPX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K : 0,92 (m partiellement masqué, 2H) ; 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1,01 (d large, J = 7,0 Hz, 6H) ; de 1,20 à 1,38 (m partiellement masqué, 4H) ; 1,42 (s, 6H) ; de 1,44 à 1,75 (m, 8H) ; de 1,80 à 2,10 (m, 6H) ; 2,39 (m, 2H) ; de 2,80 à 3,02 (m, 6H) ; 3,38 (d, J = 17,5 Hz, 1H) ; 3,55 (d, J = 17,5 Hz, 1H) ; de 3,77 à 3,98 (m, 4H) ; 5,32 (s, 2H).

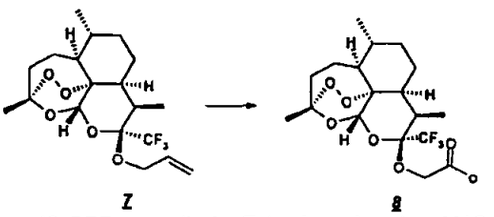
EX 12 : 2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}-N-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-

yl]oxy}éthyl)acétamide



EX12

a) étape 1 : préparation de acide {[(3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}acétique, 8

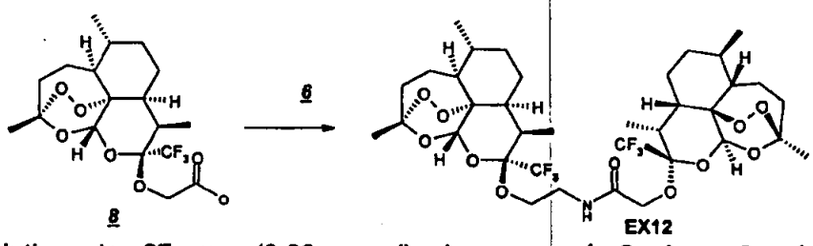


7 8

A une solution de 100 mg (0,255 mmol) de 7 (préparé selon WO2003035651), dans 2 mL d'acétone sont ajoutés successivement à température ambiante 117 mg (0,742 mmol) de permanganate de potassium puis 11 mg (0,127 mmol) de bicarbonate de sodium. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 3 heures, puis 1 eq. d'une solution aqueuse 1 N d'acide chlorhydrique sont ajoutés. L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant environ 18 heures. Le milieux réactionnel est filtré puis évaporé à sec sous pression réduite. le résidu obtenu est repris par 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 mL d'eau distillée, la phase aqueuse est acidifiée par 2 mL d'une solution aqueuse 1 N d'acide chlorhydrique puis extraite par 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporé à sec sous pression réduite. 27mg (26%) du produit attendu 8 sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) δ_{ppm} : 5.47 (s, 1H) ; 4.67 (d, 1H) ; 4.26 (d, 1H,) ; 2.91 (qu, 1H) ; 2.38 (td, 1H) ; 2.19 (dq, 1H) ; 2.04 (dt, 1H) ; 1.90 (m, 1H) ; 1.77 (m, 2H) ; 1.70 (m, 1H) ; 1.59-1.48 (m, 1H) ; 1.48-1.45 (m, 1H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.40-1.24 (m, 2H) ; 1.05 (d, 3H) ; 0.98-0.87 (m, 1H) ; 0.96 (d, 3H).

b) étape 2 : preparation de l'**EX12**



A une solution de 37 mg (0,09 mmol) du composé 8 dans 3 mL de dichlorométhane, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 36 mg (0,27 mmol) hydroxybenzotriazol et 52 mg (0,27 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. L'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 30 minutes, puis sont ajoutés 39 mg (0,099 mmol) du composé 6. L'agitation est poursuivie à cette température pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est repris par 5 mL d'eau distillée puis extrait par 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 2 x 10 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans le mélange (Heptane/Acétate d'éthyle), (90/10), (V/V) puis élué par un gradient de 10 à 20% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. 40 mg (56%) du produit attendu **EX12** sont obtenus sous forme de gomme visqueuse.

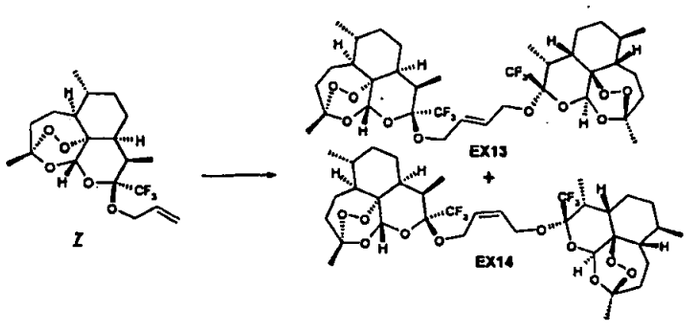
MS : ES^+ : $[M+H]^+$ = 788 ; $[M+Na]^+$ = 810.

ES^- : $[M-H]^-$ = 786 ; $[M+HCOOH+H]^+$ = 832.

Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K : De 0,87 à 1,03 (m, 11H) ; 1,08 (d large, 3H) ; de 1,21 à 1,40 (m, 4H) ; 1,43 (s, 6H) ; de 1,45 à 1,65 (m partiellement masqué, 6H) ; 1,69 (m, 2H) ; de 1,78 à 1,97 (m, 4H) ; 2,05 (m, 2H) ; de 2,32 à 2,43 (m partiellment masqué, 2H) ; de 2,82 à 2,98 (m, 2H) ; 3,37 (m, 1H) ; de 3,65 à 3,81 (m, 2H) ; 3,95 (m, 1H) ; 4,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 4,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,33 (s, 1H) ; 5,36 (s, 1H) ; 6,52 (m, 1H).

EX 13: (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2E)-but-2-ène-1,4-diylbis(oxy)]bis[3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromène] et **EX14**: (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2Z)-but-2-ène-1,4-diylbis(oxy)]bis[3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-

3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromène]



Une suspension de 200 mg (0,51 mmol) du composé 7 et 43 mg (0,051 mmol) de benzylidène-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthénium dans 1,3 mL de dichlorométhane est agitée pendant environ 7 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute une solution contenant 633 mg (5,10 mmol) de trishydroxyméthylphosphine et 1,43 mL (10,2 mmol) de triéthylamine. dans 3 mL de dichlorométhane. Une agitation énergique est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 10 minutes, puis 6 mL d'eau sont ajoutés, l'agitation est poursuivie pendant 1 heure. La phase organique est lavée par 3 mL d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable puis élué dans le mélange (Heptane/Acétate d'éthyle), (95/5), (V/V), 57,5 mg (38%) de l'isomère E **EX13** sont obtenus sous forme de cristaux blanc. 20 mg (10%) de l'isomère Z **EX14** sont obtenus sous forme de cristaux blanc.

EX13 :

Rf = 0,41 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (8/2), (V/V)

IR : 983 cm^{-1} (bande caractéristique CH=CH trans).

MS : ES^+ : $[M+Na]^+$ = 779.

ES^- : $[M+HCOOH+H]^+$ = 801.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ_{ppm} : 5.79 (t, 2H) ; 5.32 (s, 2H) ; 4.37 (dd, 2H) ; 4.19 (dd, 2H) ; 2.87 (qu, 2H) ; 2.39 (td, 2H) ; 2.04 (dt, 2H) ; 1.97-1.87 (m, 2H); 1.85-1.75 (m, 2H) ; 1.75-1.62 (m, 4H) ; 1.57-1.49 (m, 2H) ; 1.47 (m, 2H) ; 1.43 (s, 6H) ; 1.37-1.20 (m, 4H) ; 1.02 (d, 6H) ; 1.00-0.84 (m, 2H) ; 0.97 (d, 6H).

EX14 :

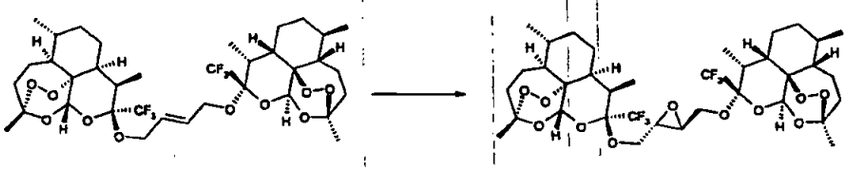
Rf = 0,47 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (8/2), (V/V)

MS : ES^+ : $[M+NH_4]^+$ = 774.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ_{ppm} : 5.67 (t, 2H) ; 5.31 (s, 2H) ; 4.42 (dd, 2H) ; 4.25

(dd, 2H) ; 2.85 (qu, 2H) ; 2.38 (td, 2H) ; 2.04 (dt, 2H) ; 1.96-1.84 (m, 2H) ;; 1.84-1.74 (m, 2H) ; 1.74-1.61 (m, 4H) ; 1.57-1.49 (m, 2H) ; 1.47 (m, 2H) ; 1.43 (s, 6H) ; 1.37-1.20 (m, 4H) ; 1.01 (d, 6H) ; 1.00-0.87 (m, 2H) ; 0.97 (d, 6H).

EX15: (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2R,3R)-oxirane-2,3-diylbis(méthylèneoxy)]bis[3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromène]



EX13 EX15

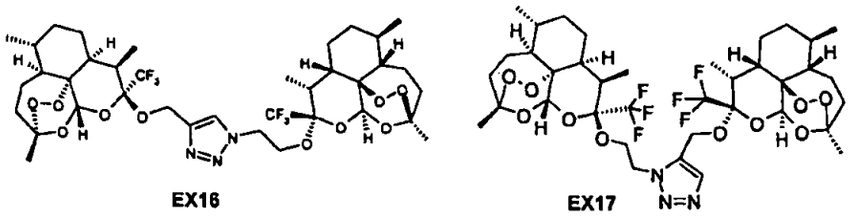
A une solution de 158 mg (0,209 mmol) du composé **EX13** dans 2,75 mL de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 103 mg (0,417 mmol) d'acide *meta*-chloroperbenzoïque. L'agitation est maintenue à cette température pendant environ 8 heures. Le mélange réactionnel est lavé successivement par 3x5 mL d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et par 13 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable puis élué dans le mélange (Heptane/Acétate d'éthyle), (95/5), (V/V), 70 mg (43%) de l'un des deux l'isomères trans **EX15** sont obtenus sous forme de cristaux blanc.

MS : ES^+ : $[M+Na]^+$ = 795.

Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K : De 0,86 à 0,98 (m, 14H) ; de 1,20 à 1,39 (m, 4H) ; 1,42 (s, 6H) ; de 1,44 à 1,55 (m, 4H) ; de 1,62 à 1,77 (m, 6H) ; 1,89 (m, 2H) ; 2,04 (m, 2H) ; 2,37 (m, 2H) ; 2,85 (m, 2H) ; 3,11 (s large, 2H) ; 3,69 (d large, J = 12,5 Hz, 2H) ; 4,31 (d, J = 12,5 Hz, 2H) ; 5,39 (s, 2H).

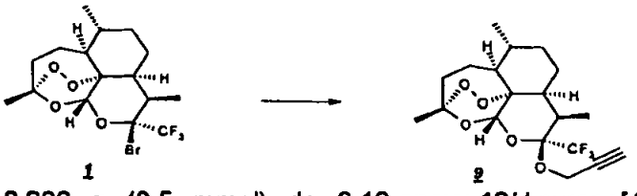
EX 16: (1-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)-4-({[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-

yl]oxy}méthyl)-1H-1,2,3-triazole et **EX17**: 1-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)-5-({[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)-1H-1,2,3-triazole



EX16 EX17

a) étape 1 : préparation de (3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(prop-2-yn-1-yloxy)-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromène, 9



1 9

A une solution de 0,206 g (0,5 mmol) de 3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin, (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-(bromo)decahydro-3,6,9-trimethyl-10-(trifluoromethyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine 1 (préparé selon *Org. Lett.* 2002, *4*, 757-759), dans 5 mL de dichlorométhane, sont ajoutés successivement à température ambiante 0,266 mL d'héxafluoropropanol (5 éq.), puis 0,289 mL d'alcool propargylique (10 éq.). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 1 heure 15 minutes, puis 5 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium sont ajoutés. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans l'heptane, puis élué par un gradient linéaire de 0 à 50% d'acétate d'éthyle dans l'héptane. 0,064 g (34%) du produit attendu 9 sont obtenus sous forme d'une huile.

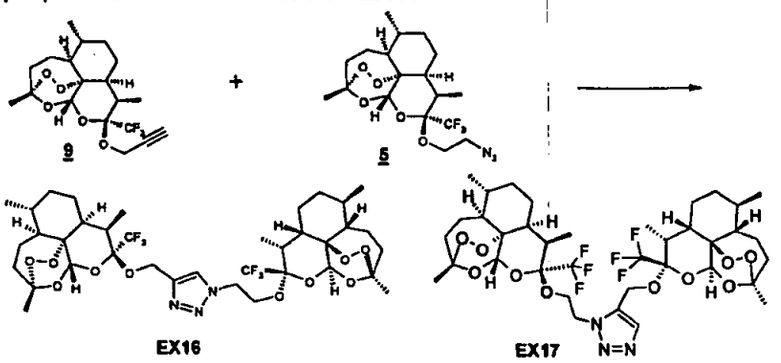
Rf = 0,40 dans le système (Heptane/Acétate d'éthyle), (85/15), (V/V)

ES m/z=391 MH^+

m/z=335 $MH^+ - C_3H_4O$

Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxide – d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 303K : 0,88 (m partiellement masqué, 1H) ; 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ; 0,95 (d large, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,23 (m, 1H) ; de 1,28 à 1,43 (m, 2H) ; 1,32 (s, 3H) ; de 1,50 à 1,63 (m, 2H) ; de 1,73 à 1,90 (m, 3H) ; 2,03 (m, 1H) ; 2,21 (m, 1H) ; 2,68 (m, 1H) ; 3,52 (t, J = 2,5 Hz, 1H) ; 4,30 (dd, J = 2,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 4,51 (dd, J = 2,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,57 (s, 1H) .

b) étape 2 : préparation de **l'EX16 et de l'EX17**



A une solution de 119 mg (0,305 mmol) du composé 9 dans 2,5 mL d'éthanol, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 257 mg (0,610 mmol) du composé 5. L'agitation est maintenue au reflux pendant environ 48 heures. Le mélange réactionnel est évaporé à sec au rotavapor et le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice conditionné au préalable dans le dichlorométhane puis élué par un gradient linéaire de 0 à 100% du mélange B [(dichlorométhane/acétate d'éthyle), (96/4), (V/V)] dans A (dichlorométhane). 43mg (18%) du produit attendu **EX16** sont obtenus sous forme d'un solide blanc et 17mg (7%) du produit attendu **EX17** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

EX16 :

Rf = 0,26 dans le système (dichlorométhane/acétate d'éthyle), (96/4), (V/V).

ES m/z=834 MNa^+

m/z=812 MH^+

Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K : De 0,75 à 1,70 (m partiellement masqué, 16H) ; 0,92 (d large, J = 7,0 Hz, 9H) ; 0,98 (d large, J = 7,0

42

Hz, 3H) ; 1,41 (s, 3H) ; 1,43 (s, 3H) ; 1,89 (m, 2H) ; 2,03 (m, 2H) ; 2,37 (m, 2H) ; 2,84 (m, 2H) ; 4,11 (m, 1H) ; 4,32 (m, 1H) ; de 4,40 à 4,60 (m, 2H) ; 4,71 (d, J = 12,5 Hz, 1H) ; 5,04 (d, J = 12,5 Hz, 1H) ; 5,20 (s, 1H) ; 5,70 (s, 1H) ; 7,53 (s, 1H).

EX17 :

CCM Rf = 0,32dans le système (dichlorométhane/acétate d'éthyle), (96/4), (V/V)

ES m/z=834 MNa^+

m/z=812 MH^+

Spectre RMN 1H à 500 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant chloroforme – d1 (CDCl3-d1) référencé à 7,27 à la température de 303K: De 0,55 à 1,70 (m partiellement masqué, 16H) ; 0,90 (d large, J = 7,0 Hz, 9H) ; 1,01 (d large, J = 7,0 Hz, 3H) ; 1,39 (s, 3H) ; 1,44 (s, 3H) ; de 2,30 à 2,43 (m, 2H) ; de 1,97 à 2,09 (m, 2H) ; de 2,28 à 2,42 (m, 2H) ; 2,80 (m, 1H) ; 2,90 (m, 1H) ; 4,11 (m, 1H) ; de 4,42 à 4,63 (m, 3H) ; 4,40 (d, J = 13,0 Hz, 1H) ; 5,04 (d, J = 13,0 Hz, 1H) ; 5,11 (s, 1H) ; 5,24 (s, 1H) ; 7,61 (s, 1H).

Activité antiproliférative des produits préparés:

Les produits selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur activité antiproliférative. Elle a été déterminée par mesure de l'inhibition de la prolifération cellulaire de cellules HCT116. Les cellules sont ensemencées dans un milieu de culture cellulaire à une concentration de 10 000 cellules par puits, dans 0.17 mL de milieu, et 20 µL de produit à tester, à différentes concentrations, et 10 µL de Thymidine [methyl-14C] (100 µCi/ml – activité spécifique 47.90 mCi/mmol; NEN Technologies référence NEC568 batch 3550-001) sont ajoutés, puis les cellules sont incubées à 37°C et 5% de CO_2.

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 fœtal (Life Technologies).

Après 96 heures, l'incorporation de ^{14}C-thymidine est comptée dans un compteur à scintillation liquide 1450 Microbeta Wallac Trilux. Les résultats R sont exprimés en cpm (coups par minute) et convertis en pourcentage 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 contentant 1% d'éthanol. (GI % = (R - B) x 100 / C %).

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

Les produits présentent une IC50 sur les cellules HCT116 généralement inférieure à 10µM et de préférence inférieure à 100nM.

Exemples	IC50 (nM) /HCT116
EX1	47
EX2	23
EX3	21
EX8	30

Les produits selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un produit de formule (I) ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement du cancer.

La présente invention concerne donc l'utilisation d'un produit de formule (I) pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique et plus particulièrement l'utilisation d'un produit de formule (I) pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter le cancer.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un produit de formule (I) pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter les pathologies où une néovascularisation ou angiogénèse se fait de façon inappropriée c'est-à-dire dans les cancers en général mais aussi dans des cancers particuliers tels que le sarcome de Kaposi ou l'hémoangiome infantile, et aussi dans l'arthrite rhumatoïde, l'osthéoarthrite et/ou ses douleurs associées, les maladies inflammatoires de l'intestin telle que la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn's, les pathologies de l'œil telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les rétinopathies diabétiques, l'inflammation chronique, le psoriasis.

L'angiogenèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir des vaisseaux pré-existants. L'angiogenèse tumorale (formation de néovaisseaux sanguins), indispensable à la croissance tumorale, est également un des facteurs essentiels de la dissémination métastatique (Oncogene. 2003 May 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995 Jan;1(1):27-31.).

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un produit selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un produit selon l'invention ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit produit, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intra-trachéale, intra-nasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intra-trachéale, intraoculaire, intra-nasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les produits selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un produit selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Produit selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscaramellose sodique	6,0 mg

Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un produit selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

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

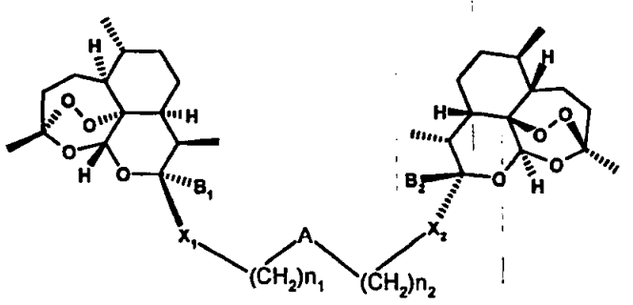
- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoïdes (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les inhibiteurs de 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 la 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptomurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine tels que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine

- le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et produits divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoique, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptine 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'ertonilib ou l'imatinib
- Les agents biothérapeutiques comme les anticorps tels que le rituximab, le bevacizumab, le cetuximab, le trastuzumab ou l'alemtuzumab
- Les inhibiteurs du protéasome tel que le bortesomib

Il est également possible d'associer aux produits 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.

REVENDICATIONS

1. Produit répondant à la formule générale (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

a) A est un groupe divalent choisi parmi –S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR_a-$, $-N^+(O^-)R_a-$, $-CONR_a-$, $-NR_aSO_2-$, -CO-, -COO-, $-NR_aCONR_b-$, $-NR_aSO_2NR_b-$, $-OP(O)(OR_a)O-$, $-OCONR_a-$, -OCOO-, -O-, $-C(=N-OR_a)-$, un groupe époxyde, (C_1-C_6)alkylène, (C_1-C_6)alcénylène, (C_1-C_6)alcynylène, (C_3-C_8)cycloalkylène, (C_4-C_8)cycloalcènylène, arylène, hétéroarylène, hétérocyclyle, ces neuf derniers groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs substituants R_a ou R_b ;

b) X_1 et X_2 sont identiques ou différents, et sont choisis parmi N, O, S ;

c) B_1 et B_2 sont identiques ou différents, et représentent un groupe $-(CF_2)_p-R_c$ dans lequel R_c est indépendamment F, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcényle, (C_1-C_6)alcynyle, (C_3-C_8)cycloalkyle, (C_4-C_8)cycloalcènyle, aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, $-COR_1$, $-COOR_1$, $-CONR_1R_2$, $-OR_1$, $-SR_1$, ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs substituants R_a ou R_b, identiques ou différents, et p a pour valeur 1, 2 ou 3 ;

d) n_1 et n_2 sont identiques ou différents, et ont pour valeur 0, 1, 2, 3 ou 4 ;

e) R_a et R_b sont identiques ou différents, et sont indépendamment choisis parmi: H, halogène, $-(C_1-C_8)$alkyle, $-(C_1-C_8)$alkyle-$COO-R_1$, $-(C_1-C_8)$alkyle-NR_1R_2, $-(C_1-C_8)$alkyle-aryle, $-(C_1-C_8)$alcényle, $-(C_1-C_8)$alcynyle, aryle, hétéroaryle, (C_3-C_8)cycloalkyle, (C_4-C_8)cycloalcènyle, hétérocyclyle, $-OR_1$, $-OCOR_1$, $-COR_1$, $-COOR_1$, $-CONR_1R_2$, $-NR_1R_2$, $-NR_1COR_2$, $-SR_1$, $-SO_2R_1$, -CN ;

f) R_1 et R_2 sont identiques ou différents, et sont indépendamment choisisparmi

H, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcényle, (C_1-C_6)alcynyle, (C_3-C_8)cycloalkyle, (C_4-C_8)cycloalcènyle, aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

2. Produit de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que B_1 et B_2 sont identiques et sont CF_3 ;

3. Produit de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que X_1 et X_2 sont identiques et sont O ;

4. Produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que A est –S- ;

5. Produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que A est -SO-;

6. Produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que A est $-SO_2-$;

7. Produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que A est $-N(CH_3)-$;

8. Produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que n_1 et n_2 sont identiques et ont pour valeur 2, 3 ou 4.

9. Produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[thiobis(2,1-éthanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine ;
- (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[sulfinylbis(2,1-éthanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine ;
- (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[sulfonylbis(2,1-éthanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine ;
- (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[thiobis(3,1-propanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-

triméthyl10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine ;

- 3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[sulfinylbis(3,1-propanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine ;
- (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[sulfonylbis(3,1-propanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)-3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine ;
- 3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[thiobis(4,1-butanediyloxy)]bis[décahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)- 3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine ;
- 2-[[(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-decahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)-3,12-époxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépin-10-yl]oxy]-*N*-[2-[[(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-decahydro-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)-3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépin-10-yl]oxy]éthyl]-*N*-méthyl- éthanamine.

10. Produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que A est choisi parmi –NH-, -N(CH_2-C(O)O-CH_2-CH_3)- ou -N(CH_2-COOH)-.

11. Produit de formule (I) selon la revendication 10, caractérisé en ce que n_1 et n_2 sont identiques et ont pour valeur 2.

12. Produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que A est choisi parmi (C_1-C_6)alcénylène ou époxyde.

13. Produit de formule (I) selon la revendication 12, caractérisé en ce que n_1 et n_2 sont identiques et ont pour valeur 1.

14. Produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que A est choisi parmi –NHCO- ou -1,2,3-triazole.

15. Produit de formule (I) selon la revendication 14, caractérisé en ce que n_1 et n_2 sont différents et ont indépendemment pour valeur 1 ou 2.

16. Produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 10 à 15, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
    - 2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-

50

(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}-N-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)éthanamine ;

- N,N-bis(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)glycinate d'éthyle ;
- N,N-bis(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)glycine ;
- 2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}-N-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)acétamide ;
- (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2E)-but-2-ène-1,4-diylbis(oxy)]bis[3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromène];
- (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2Z)-but-2-ène-1,4-diylbis(oxy)]bis[3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromène];
- (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2R,3R)-oxirane-2,3-diylbis(méthylèneoxy)]bis[3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromène] ;
- (1-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)-4-({[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}méthyl)-1H-1,2,3-triazole ;
- 1-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)-5-({[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-triméthyl-

10-(trifluorométhyl)décahydro-3,12-époxy[1,2]dioxépino[4,3-i]isochromén-10-yl]oxy}éthyl)-1H-1,2,3-triazole ;

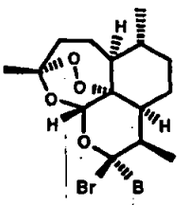
17. Produit de formule générale selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il est sous forme
    1) non chirale, ou
    2) racémique, ou
    3) enrichie en un stéréo-isomère, ou
    4) enrichie en un énantiomère ;

    et en ce qu'il est éventuellement salifié.

18. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, ou un sel d'addition de ce produit à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du produit de formule (I).

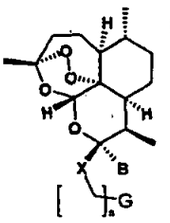
19. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce produit, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le produit de formule générale (III) suivante :



(III)

dans lequel B représente un substituant B_1 ou B_2 tel que défini précédemment, subit une substitution de l'atome de brome à l'aide d'un nucléophile tel qu'un bromo-alcool, pour donner un produit de formule générale (II) suivante :



(II)

52

dans lequel X représente un substituant X_1 ou X_2, tel que défini précédemment, n représente n_1 ou n_2, tel que défini précédemment, et dans lequel soit G représente un groupe partant tel qu'un atome de brome, puis ce produit de formule générale (II) subit une substitution nucléophile pour former un dimère de formule générale (I) ou un précurseur d'un produit de formule générale (I), soit G représente une fonction chimique F1, qui peut éventuellement être activé par une réaction de réduction ou d'oxydation, puis ce produit de formule générale (II) réagit avec un autre produit de formule (II) où G représente un groupe partant tel qu'un atome de brome ou une fonction chimique F2 susceptible de réagir avec F1, pour former un dimère de formule générale (I) ou un précurseur d'un produit de formule générale (I).

21. Utilisation d'un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.

22. Utilisation selon la revendication 21, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

23. Utilisation d'un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter les pathologies où une néovascularisation ou angiogénèse se fait de façon inappropriée c'est-à-dire dans les cancers en général mais aussi dans des cancers particuliers tels que le sarcome de Kaposi ou l'hémoangiome infantile, et aussi dans l'arthrite rhumatoïde, l'osthéoarthrite et/ou ses douleurs associées, les maladies inflammatoires de l'intestin telle que la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn's, les pathologies de l'œil telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les rétinopathies diabétiques, l'inflammation chronique, le psoriasis.

24. A titre de produits intermédiaires, produits de formule générale (II) dans laquelle X est un atome d'oxygène, n a pour valeur 0, 1, 2, 3 ou 4, B est un groupe trifluorométhyle et G représente un atome de brome, un groupe –N3, -NH2, acényle, alcynyle ou –COOH.

53

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
18 Octubre 2007 (18.10.2007)

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2007/116135 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
C07D 493/22 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2007/000585

(22) Fecha de presentación internacional:
6 Abril 2007 (06.04.2007)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
06/03209 11 Abril 2006 (11.04.2006) FR

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados excepto EE.UU.)*: **SANOFI AVENTIS** [FR/FR]; 174 Avenue de France (FR).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes *(solamente para EE.UU.)*: **COMMERCON, Alain** [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS, Département des Brevets – Tri E2/144, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **ZHANG, Jidong** [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS, Département des Brevets – Tri E2/144, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **HITTINGER, Augustin** [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS, Département des Brevets – Tri E2/144, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agente: **MOREL-PECHEUX, Muriel**; SANOFI AVENTIS, Département des Brevets – Tri E2/144, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) **Estados designados** *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disposible)*: 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, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

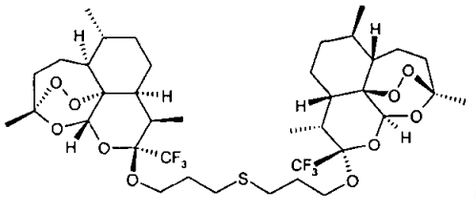
(84) **Estados designados** *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disposible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

Publicada:

— *Con informe de búsqueda internacional.*
— *Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones.*

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

(54) Título: DÍMEROS DE DERIVADOS DE ARTEMISININA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos dímeros de derivados de artemisinina específicos, su preparación, composiciones que los contienen y su utilización como medicamentos, en particular como agentes anticancerígenos.

WO 2007/116135 A1

54

DÍMEROS DE DERIVADOS DE ARTEMISININA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención se refiere a dímeros de derivados de la artemisinina, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

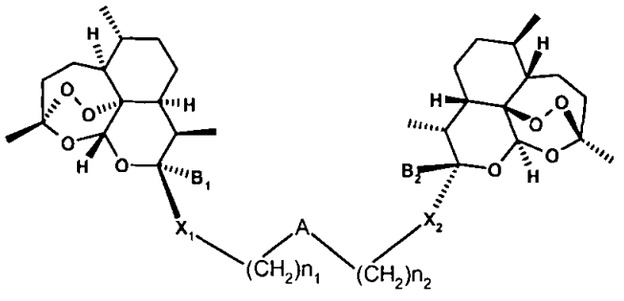
Más particularmente, la invención se refiere a dímeros de derivados de artemisinina que presentan una actividad anticancerígena, y en particular una actividad inhibidora de la proliferación celular.

Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en quimioterapia plantean problemas importantes de efectos secundarios, de tolerancia por los pacientes o también de resistencia. Así, hay una importante necesidad de nuevas clases de compuestos susceptibles de actuar como agentes anticancerígenos.

Entre los productos naturales, la artemisinina es un endoperóxido sesquiterpeno que se ha aislado en 1971 de la planta *Artemisia annua* y que presenta propiedades anti-maláricas. Se han preparado algunos derivados simples tales como la dihidroartemisinina o el artemeter y que presentan igualmente propiedades antimaláricas. Además de esta actividad, se ha demostrado que algunos derivados y dímeros de la artemisinina presentan propiedades anti-cancerígenas (J. Med. Chem. 2003, 46, 987-994 ; patente US 6.790.863).

El problema que propone resolver la presente invención es obtener nuevos productos en forma de dímeros de artemisinina que presentan actividad anti-cancerígena.

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



(I)

en la que:

a) A es un grupo divalente elegido entre –S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR_a-$, $-N^+(O^-)R_a-$, $-CONR_a-$, $-NR_aSO_2-$, -CO-, -COO-, $-NR_aCONR_b-$, $-NR_aSO_2NR_b-$, $-OP(O)(OR_a)O-$, $-OCONR_a-$, -OCOO-, -O-, $-C(=N-OR_a)-$, un grupo epóxido, alquileno (C_1-C_6), alquenileno (C_1-C_6), alquinileno (C_1-C_6), cicloalquileno (C_3-C_8), cicloalquenileno (C_4-C_8), arileno, heteroarileno, heterociclilo, pudiendo estos nueve últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes R_a o R_b ;

b) X_1 y X_2 son iguales o diferentes, y se eligen entre N, O, S ;

c) B_1 y B_2 son iguales o diferentes, y representan un grupo $-(CF_2)_p-R_c$ en el que R_c es independientemente F, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_1-C_6), alquinilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_4-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-COR_1$, $-COOR_1$, $-CONR_1R_2$, $-OR_1$, $-SR_1$, pudiendo estos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R_a o R_b, idénticos o diferentes, y p tiene por valor 1, 2 ó 3 ;

d) n_1 y n_2 son iguales o diferentes, tienen por valor 0, 1, 2, 3 ó 4 ;

e) R_a y R_b son iguales o diferentes, y se eligen independientemente entre: H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), - alquilo (C_1-C_6)-COO-R_1, - alquilo (C_1-C_6)-NR_1R_2, - alquilo (C_1-C_6)-arilo, -alquenilo (C_1-C_6), -alquinilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_4-C_8), heterociclilo, $-OR_1$, $-OCOR_1$, $-COR_1$, $-COOR_1$, $-CONR_1R_2$, $-NR_1R_2$, $-NR_1COR_2$, $-SR_1$, $-SO_2R_1$, -CN ;

f) R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y se eligen independientemente entre H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_1-C_6), alquinilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_4-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclilo;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

Ninguno de estos dímeros de la técnica anterior (J. Med. Chem. 2003, 46, 987-994 ; patente US 6.790.863) está sustituido con un grupo B_1 o B_2 tal como se describe anteriormente según la presente invención.

Entre los productos de fórmula general (I) objeto de la invención., se pueden citar especialmente los productos par los que B_1 y B_2 son iguales y son CF_3.

Entre los productos de fórmula general (I) objeto de la invención, se pueden citar igualmente los productos de fórmula general (I) para los que X_1 y X_2 son idénticos y son O.

56

Entre estos productos, los productos preferidos son aquellos para los que A es –S-, -SO- o también $-SO_2-$.

Otros productos de fórmula general (I) son aquellos para los que A es $-N(CH_3)-$.

Según la presente invención, n_1 y n_2 son preferiblemente idénticos y tienen por valor 2, 3 ó 4.

Otros productos de fórmula general (I) son aquellos para los que A se elige entre –NH-, $-N(CH_2-C(O)O-CH_2-CH_3)-$ o $-N(CH_2-COOH)-$, y opcionalmente caracterizados por que n_1 y n_2 son idénticos y tienen por valor 2.

Otros productos de fórmula general (I) son aquellos para los que A se elige entre alquenileno (C_1-C_6) o epóxido, y opcionalmente caracterizados por que n_1 y n_2 son idénticos y tienen por valor 1.

Otros productos de fórmula general (I) son aquellos para los que A se elige entre –NHCO- o -1,2,3-triazol, y opcionalmente caracterizados por que n_1 y n_2 son diferentes y tienen independientemente por valor 1 ó 2.

Los productos de fórmula (I) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en la forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los productos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales de adición a ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se pueden preparar con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o aislamiento de los productos de fórmula (I), también forman parte de la invención.

Los productos de la fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman igualmente parte de la invención.

En el marco de la presente invención se entiende por:

- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *ter*-butilo, pentilo, etc.;
- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. Como ejemplos, se pueden

citar los grupos ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;

- un grupo fluoroalquilo: un grupo alquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor;

- un grupo alquenilo: un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas;

- un grupo alquinilo: un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones acetilénicas;

- un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

- un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende de 5 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.

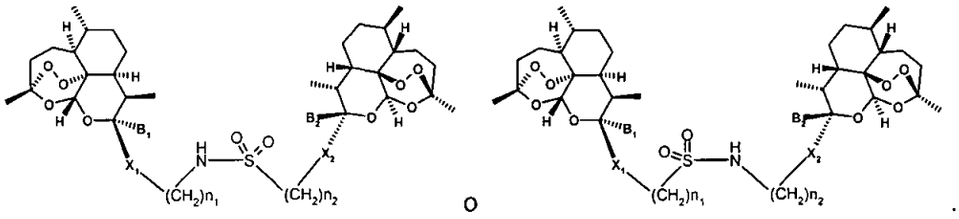
- un grupo heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Los sustituyentes pirrol-1-ilo; pirrol-2-ilo; pirrol-3-ilo; furilo ; tienilo; imidazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; 1,2,4-triazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; piridilo; pirimidilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; bencimidazolilo; azaindolilo; quinoleilo; isoquinoleilo; carbazolilo; y acridilo son ejemplos de sustituyente heteroarilo. El término « heteroátomo » hace referencia aquí a un átomo al menos divalente, diferente de carbono. N; O; S; y Se son ejemplos de heteroátomo.

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

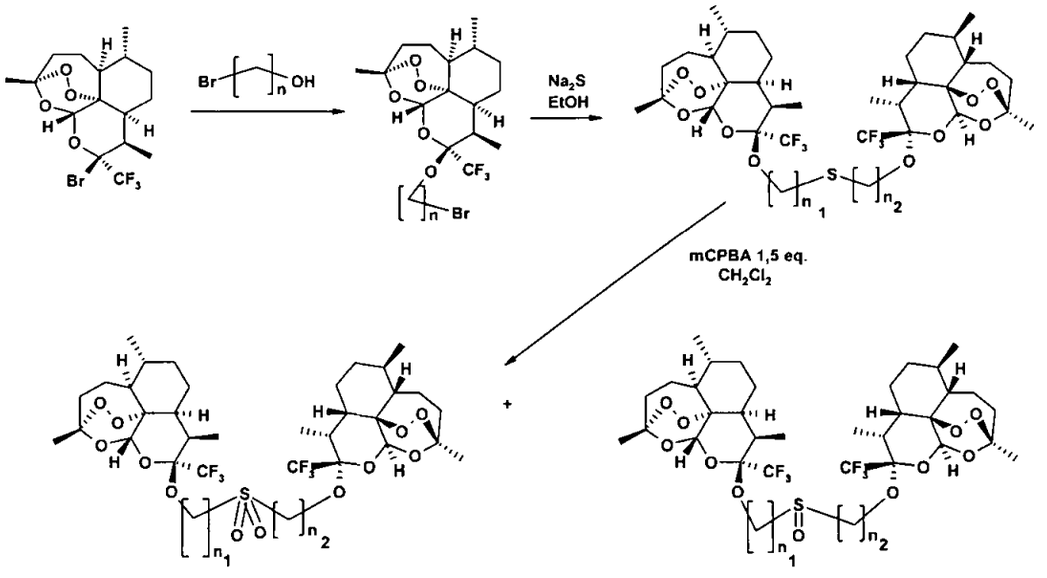
- un grupo heterocíclilo : un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Con preferencia, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y contendrá 4 o 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos.

58

Se entiende que el grupo divalente A es susceptible de estar unido en los dos sentidos posibles. Por ejemplo, cuando le grupo divalente A es $-NHSO_2-$, el producto de fórmula general (I) puede ser :

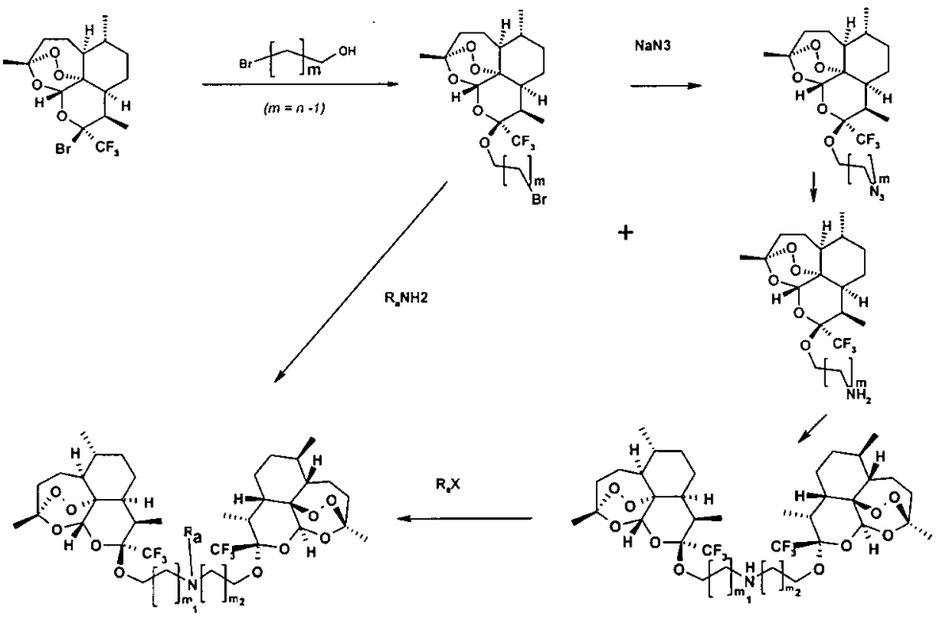


Según la presente invención, los productos de fórmula general (I) pueden separarse según los métodos convencionales de la química orgánica. En los esquemas 1 a 4 a continuación se ilustran ejemplos de síntesis, en los que los productos de partida y los reactivos, cuando su modo de preparación no se describa, están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según métodos que se describen allí o que son conocidos por el experto en la materia.

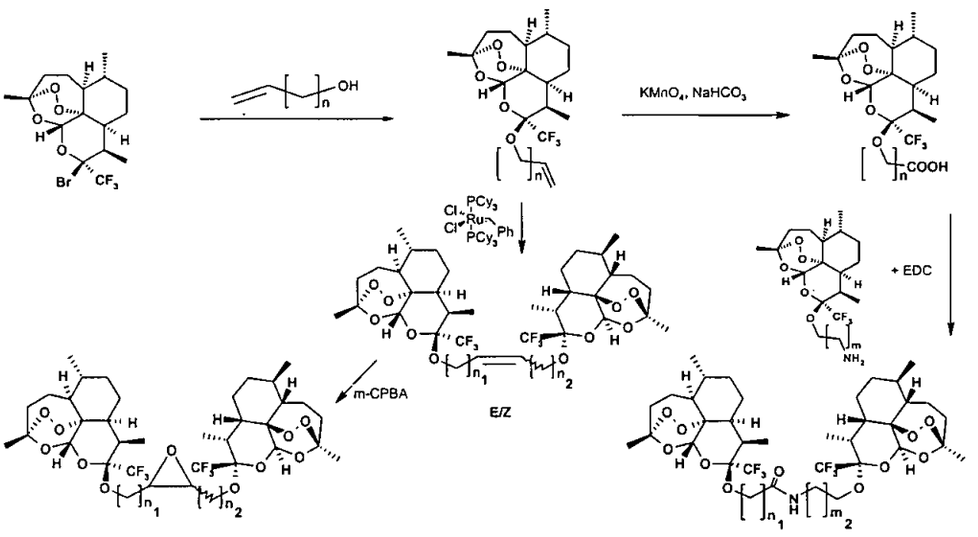


Esquema 1

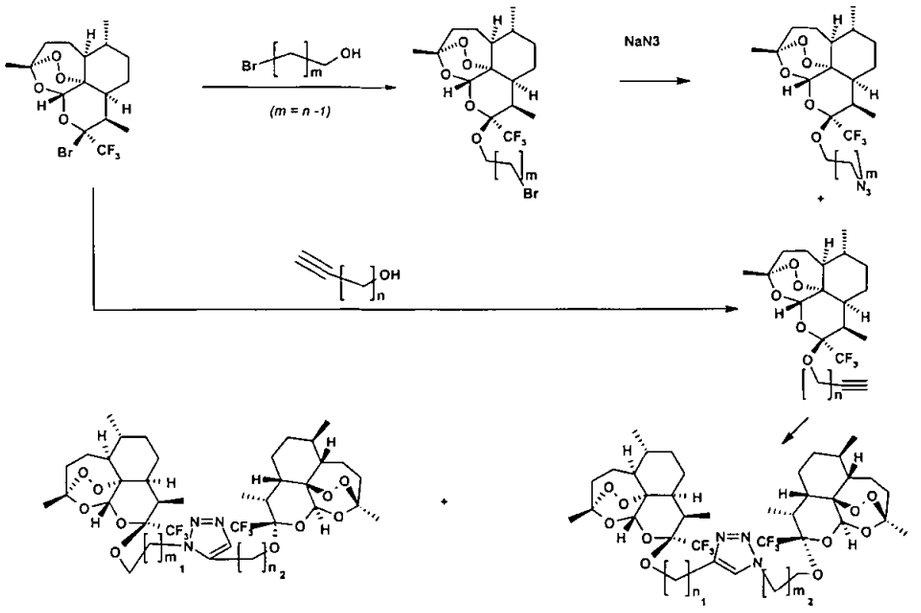
59



Esquema 2

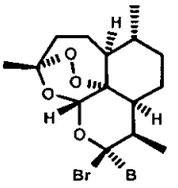


Esquema 3



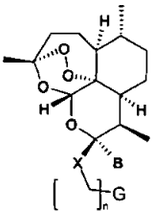
Esquema 4

Un objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un producto de fórmula general (I) caracterizado por que el producto de fórmula general (III) siguiente :



(III)

en el que B representa un sustituyente B_1 o B_2 tal como se ha definido anteriormente, sufre una sustitución del átomo de bromo con ayuda de un nucleófilo tal como un bromo-alcohol, para obtener un producto de fórmula general (II) siguiente :



(II)

en el que X representa un sustituyente X_1 o X_2, tal como se ha definido anteriormente, n representa n_1 o n_2, tal como se ha definido anteriormente, y en el que bien G representa un grupo saliente tal como un átomo de bromo, a

continuación este producto de fórmula general (II) sufre una sustitución nucleófila para formar un dímero de fórmula general (I) o un precursor de un producto de fórmula general (I), bien G representa una función química F1, que puede activarse opcionalmente mediante una reacción de reducción ó de oxidación, a continuación este producto de fórmula general (II) reacciona con otro producto de fórmula (II) donde G representa un grupo saliente tal como un átomo de bromo o una función química F2 susceptible de reaccionar con F1, para formar un dímero de fórmula general (I) o un precursor de un producto de fórmula general (I).

Un objeto de la presente invención se refiere más particularmente a productos de fórmula general (II) en la que X es un átomo de oxígeno, n tiene por valor 0, 1, 2, 3 Ó4, B es un grupo trifluorometilo y G representa un átomo de bromo, un grupo –N3, -NH2, alquenilo, alquinilo o –COOH. Estos compuestos son útiles como productos intermedios para la síntesis de productos de fórmula general (I).

Se entiende por grupo saliente, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de una unión heterolítica, con separación de un par de electrones. Así este grupo se puede reemplazar fácilmente por otro grupo, por ejemplo, durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxi activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se dan en «Advances in Organic Chemistry», J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, , p. 310-316,

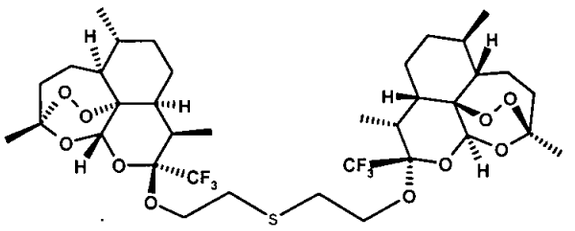
Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos conformes a la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la presente invención.

Abreviaturas:

°C grados Celsius; **CCF** cromatografía en capa fina; δ desplazamiento químico; **d** doblete; **dd** doblete de dobletes; **DMSO-d^6** dimetilsulfóxido deuterado; **dt** doblete de tripletes; **eq.** equivalentes; **ES+/-** electropulverización (modos positivo/negativo); **g** gramo; **h** horas; **Hz** hertzios; **CI$_{50}$** constante de inhibición hasta 50% de actividad; **J** constante de acoplamiento; **m** multiplete; **mg** miligramos; **MHz** megahertzios; **mL** mililitros; **µL** microlitros; **mm** milímetros; **µm** micrómetros; **mmol** milimoles; **ppm** partes por millón; **q** cuadruplete; **Rf** factor de retención; **RMN ^{1}H** resonancia magnética nuclear de protón; **s** singlete; **sa** singlete ancho; **t** triplete; **U.V.** ultravioleta;

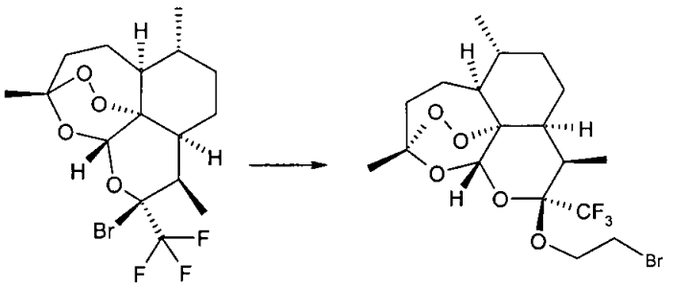
62

EJ1: (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[tiobis(2,1-etanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina



EJ1

a) Etapa 1: **Preparación de** (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10-(2-bromoetoxi)decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina **2**



1 **2**

A una disolución de 942 mg (2,27 mmol) de 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina, (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-(bromo)decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina **1** (preparado según *Org. Lett.* 2002, *4*, 757-759), en 20 mL de diclorometano, se añaden sucesivamente a temperatura ambiente 1,2 ml de hexafluoropropanol (5 eq.), a continuación 1,6 mL de bromo-2-etanol (10 eq.). La mezcla de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas 15 minutos, a continuación se añaden 10 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 100% de la mezcla B [(Heptano/Acetato de etilo), (90/10), (V/V)] en A

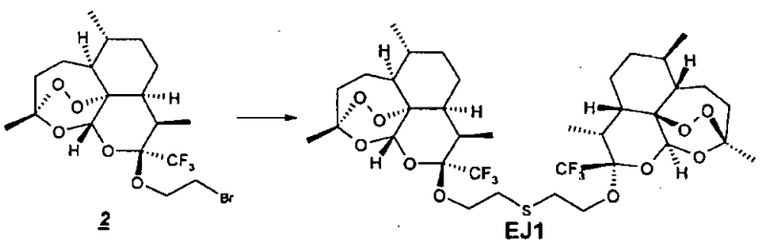
(Heptano). Se obtienen 217 mg (21%) del producto **2** deseado en forma de un aceite.

Rf = 0,45 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (90/10), (V/V)

ES: m/z=481 (MNa^+)

RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K : 0,92 (m parcialmente enmascarado, 1H); 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 1,01 (d ancho, J = 7,5 Hz, 3H); de 1,21 a 1,58 (m, 4H); 1,42 (s, 3H); de 1,65 a 2,08 (m, 5H); 2,38 (m, 1H); 2,88 (m, 1H); de 3,45 a 3,57 (m, 2H); 4,02 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 5,57 (s, 1H).

b) Etapa 2: preparación del **EJ1**



A una disolución de 215 mg (0,47 mmol) de **2** en 16 mL de etanol anhidro, en atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a 20°C, se añaden después de 10 minutos 18 mg (0,234 mmol) de sulfuro de sodio. La agitación se mantiene a esta temperatura durante 190 horas aproximadamente. Se añaden a continuación 20 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio. La mezcla se extrae con 20 ml de acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 20 ml de una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 100% de la mezcla B [(Heptano/Acetato de etilo), (85/15), (V/V)] en A (Heptano). Se obtienen 60 mg (33%) del producto deseado EJ1 en forma de merengue.

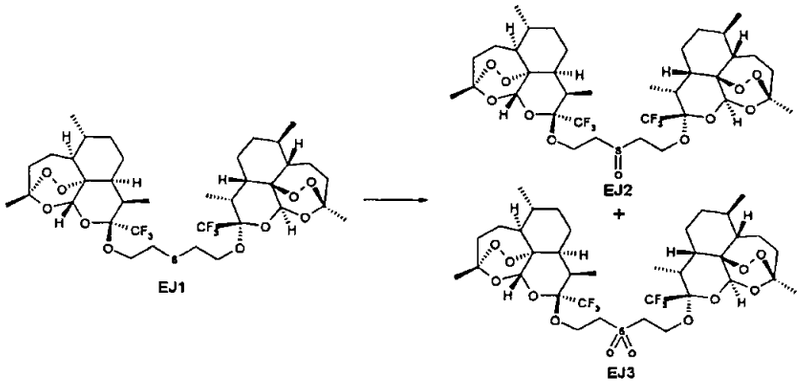
Rf = 0,20 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (90/10), (V/V)

ES: m/z=835 $(M + HCOOH - H)^-$

RMN 1H a 400 MHz sobre el espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido – d6

(DMSO-d6) referenciado a 2,50 ppm a la temperatura de 303K : 0,86 (m parcialmente enmascarado, 2H); 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 0,93 (d ancho, J = 7,5 Hz, 6H); 1,22 (m, 2H); de 1,27 a 1,60 (m, 8H); 1,31 (s, 6H); 1,66 (m, 2H); de 1,75 a 1,89 (m, 4H); 2,04 (m, 2H); 2,21 (m, 2H); 2,67 (m, 2H); de 2,71 a 2,87 (m, 4H); 3,64 (m, 2H); 3,94 (m, 2H); 5,58 (s, 2H)

EJ2 :(3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[sulfinilbis(2,1-etanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina y **EJ3** : (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[sulfonilbis(2,1-etanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina



A una disolución de 35 mg (0,044 mmol) del **EJ1** en 3 mL de diclorometano a una temperatura próxima a 20°C, se añaden lentamente 16,4 mg (0,066 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La agitación se mantiene a esta temperatura durante 3 horas aproximadamente, a continuación se añaden 3 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrae con 10 ml de acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 10 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio 2 veces, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano. Se obtiene 14,5 mg (40%) del producto del **EJ3** en forma de un sólido blanco :

Rf = 0,60 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (50/50), (V/V)

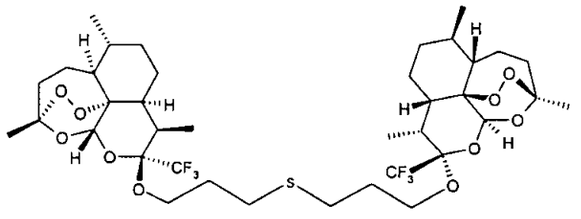
ES : m/z=867 $(M + HCOOH - H)^-$

65

RMN 1H a 500 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido – d6 (DMSO-d6) referenciado a 2,50 ppm a la temperatura de 298K: 0,85 (m parcialmente enmascarado, 2H); 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 0,92 (d ancho, J = 7,5 Hz, 6H); 1,18 (m, 2H); 1,32 (s, 6H); 1,36 (m, 2H); de 1,47 a 1,58 (m, 6H); 1,62 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 2,21 (m, 2H); 2,68 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,59 (m, 2H); 3,83 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 5,63 (s, 2H).

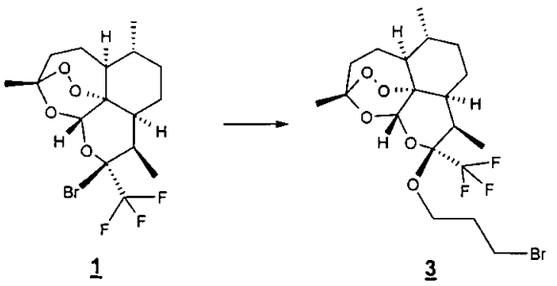
así como 12,4 mg (35%) del producto del **EJ2** en forma de merengue blanco :
Rf = 0,22 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (50/50), (V/V)
ES: m/z=851(M + HCOOH – H) $^-$
RMN 1H a 500 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido – d6 (DMSO-d6) referenciado a 2,50 ppm a la temperatura de 298K (una mezcla 50% - 50 % de isómeros) :0,85 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 0,88 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 0,93 (d ancho, J = 7,5 Hz, 6H); de 1,14 a 1,89 (m, 16H); 1,31 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 2,03 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 2,67 (m, 2H); 2,98 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,87 (m, 1H); de 4,11 a 4,20 (m, 2H); 5,58 (s, 1H); 5,61 (s, 1H).

EJ4: (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[tiobis(3,1-propanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina



EJ4

a) Etapa 1: Preparación de (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10-(3-bromopropoxi)decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina **3**



1 3

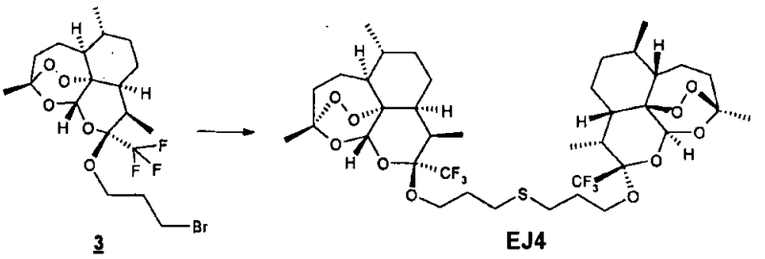
A una disolución de 471 mg (1,14 mmol) de **1** en 7 mL de diclorometano se añaden sucesivamente a temperatura ambiente 0,607 ml de hexafluoropropanol (5 eq.), a continuación 1,03 mL de bromo-3-propanol (10 eq.). La mezcla de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos, a continuación se añaden 5 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a aequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 100% de la mezcla B [(Heptano/Acetato de etilo), (90/10), (V/V)] en A (Heptano). Se obtienen 229 mg (43%) del producto esperado **3** en forma de un aceite.

Rf = 0,38 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (90/10), (V/V)

IC : m/z=490 $(MNH_4)^+$; m/z=354 (m/z=490 – $BrCH_2CH_2CH_2OH$ + 2H)$^+$

RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 ppm a la temperatura de 303K : 0,90 (m parcialmente enmascarado, 1H); 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 1,00 (d ancho, J = 7,5 Hz, 3H); de 1,22 a 1,54 (m, 4H); 1,44 (s, 3H); de 1,60 a 1,73 (m, 2H); 1,82 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); de 2,00 a 2,20 (m, 3H); 2,39 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); de 3,45 a 3,55 (m, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 5,41 (s, 1H).

b) Etapa 2: preparación del **EJ4**



3 EJ4

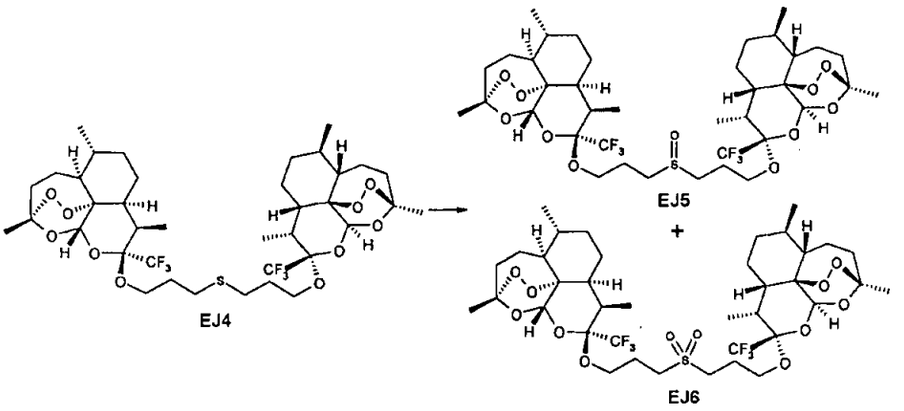
A una disolución de 220 mg (0,46 mmol) del producto **3** en 16 mL de etanol anhidro, en atmósfera inerte de argón, a una temperatura próxima a 20°C, se añaden después de 10 minutos 18,2 mg (0,23 mmol) de sulfuro de sodio, se mantiene la agitación a esta temperatura durante 80 horas aproximadamente, a continuación se añaden 20 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio. La mezcla se extrae con 20 ml de acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 20 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 100% de la mezcla B [(Heptano/Acetato de etilo), (85/15), (V/V)] en A (Heptano). Se obtienen 103 mg (54%) del producto esperado **EJ4** en forma de un sólido blanco.

Rf = 0,20 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (90/10), (V/V)

ES: m/z=841 MNa^+

RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K : 0,93 (m parcialmente enmascarado, 2H); 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,00 (d ancho, J = 7,5 Hz, 6H); de 1,22 a 1,38 (m, 4H); 1,43 (s, 6H); de 1,44 a 1,55 (m, 4H); de 1,63 a 1,74 (m, 12H); 2,04 (m, 2H); 2,38 (m, 2H); de 2,51 a 2,66 (m, 4H); 2,85 (m, 2H); 3,71 (m, 2H); 3,91 (m, 2H); 5,37 (s, 2H).

EJ5 :(3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[sulfinilbis(3,1-propanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina y **EJ6**: (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[sulfonilbis(3,1-propanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina



A una disolución de 21,4 mg (0,026 mmol) del EJ4 en 2 mL de diclorometano a una temperatura próxima a 20°C, se añaden lentamente 9,1 mg (0,036 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La agitación se mantiene a esta temperatura durante 3 horas aproximadamente, a continuación se añaden 3 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrae con 10 ml de acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 10 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio 2 veces, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano. Se obtienen 7,7 mg (34%) del producto **EJ6** en forma de un sólido blanco.

Rf = 0,68 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (50/50), (V/V)

ES: m/z=873 MNa^+

RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K :0,92 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,00 (d ancho, J = 7,5 Hz, 6H); de 1,23 a 1,38 (m, 4H); 1,43 (s, 6H); de 1,44 a 1,72 (m, 8H); 1,83 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,12 (m, 4H); 2,38 (m, 2H); 2,87 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 3,13 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 3,97 (m, 2H); 5,34 (s, 2H).

así como 8,5 mg (39%) del producto **EJ5** en forma de merengue blanco :

Rf = 0,20 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (50/50), (V/V)

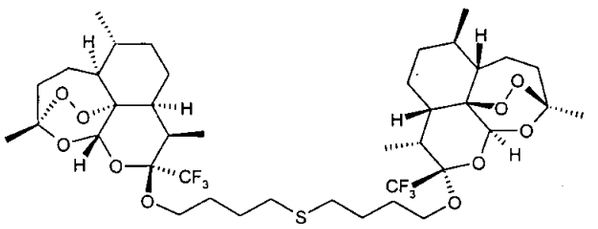
ES: m/z=857 MNa^+

RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los

69

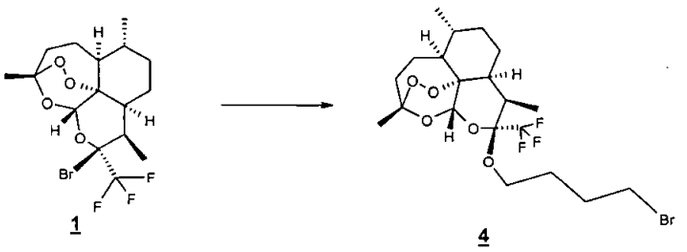
desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K (una mezcla 50%-50% de isómeros): 0,90 (m parcialmente enmascarado, 2H); 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,00 (d ancho, J = 7,5 Hz, 6H); de 1,24 a 1,36 (m, 4H); 1,43 (s, 6H); de 1,45 a 1,72 (m, 8H); 1,82 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); de 2,00 a 2,11 (m, 6H); 2,38 (m, 2H); de 2,68 a 2,82 (m, 4H); 2,86 (m, 2H); 3,77 (m, 2H); 3,96 (m, 2H); 5,33 (s, 1H); 5,35 (s, 1H).

EJ7: (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[tiobis(4,1-butanediiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina



EJ7

a) Etapa 1: preparación de (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10-(4-bromobutoxi)decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina, **4**



A una disolución de 1,07 g (2,58 mmol) de **1** en 15 mL de diclorometano se añaden sucesivamente a temperatura ambiente 1,36 ml de hexafluoropropanol (5 eq.), a continuación 2,5 g de bromo-4-butanol (6,3 eq.) La mezcla de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se añaden 6 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a aequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 100% de la mezcla B [(Heptano/Acetato de etilo),

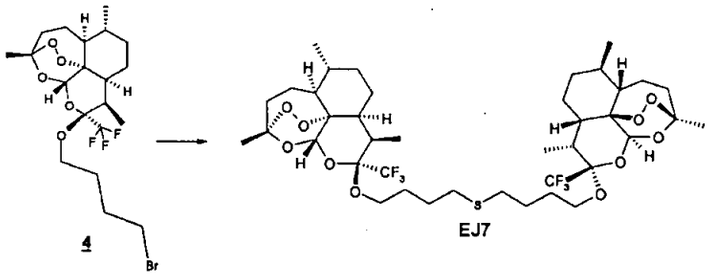
(90/10), (V/V)] en A (Heptano). Se obtienen 90 mg (7%) del producto **4** deseado en forma de un aceite.

Rf = 0,40 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (9/1), (V/V)

IC: m/z=504 MNH_4^+

RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido – d6 (DMSO-d6) referenciado a 2,50 ppm a la temperatura de 298K: 0,92 (m parcialmente enmascarado, 1H); 0,97 (d, J = 6,0 Hz, 3H); 1,00 (d ancho, J = 7,5 Hz, 3H); de 1,05 a 1,62 (m parcialmente enmascarado, 6H); 1,43 (s, 3H); de 1,65 a 2,10 (m, 7H); de 2,33 a 2,45 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); de 3,40 a 3,51 (m, 2H); 3,63 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 5,32 (s, 1H).

b) Etapa 2: preparación del **EJ7**



A una disolución de 90 mg (0,19 mmol) de **4** en 5 mL de etanol anhidro, en atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a 20°C, se añaden después de 10 minutos 5,7 mg (0,073 mmol) de sulfuro de sodio. La agitación se mantiene a esta temperatura durante 42 horas aproximadamente, a continuación se añaden 5 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio. La mezcla se extrae con 5 ml de acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 5 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 20% de acetato de etilo en heptano. Se obtienen 33 mg (50%) del producto **EJ7** deseado en forma de un merengue.

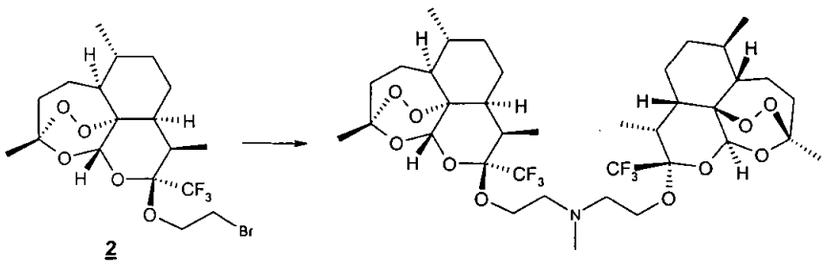
Rf = 0,20 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (9/1), (V/V)

ES: m/z=891 $(M + HCOOH - H)^-$

RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido – d6

(DMSO-d6) referenciado a 2,50 ppm a la temperatura de 298K: 0,93 (m parcialmente enmascarado, 2H); 0,97 (d, J = 6,0 Hz, 6H); 1,00 (d ancho, J = 7,5 Hz, 6H); de 1,22 a 1,37 (m, 4H); 1,43 (s, 6H); 1,50 (m, 4H); de 1,62 a 1,86 (m, 14H); 1,91 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 2,38 (m, 2H); 2,54 (m, 4H); 2,84 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 5,33 (s, 2H).

EJ8: 2-[[(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10-il]oxi]-*N*-[2-[[(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10-il]oxi]etil]-*N*-metil-etanamina



A una disolución de 100 mg (0,218 mmol) del compuesto **2** en 0,6 ml de tetrahidrofurano, en atmósfera inerte de argón a temperatura próxima a 20°C, se añaden sucesivamente 33 mg (0,218 mmol) de ioduro de sodio y 0,545 ml (1,09 mmol) de una disolución de metilamina 2M en tetrahidrofurano. Se mantiene la agitación a 40°C durante 20 horas aproximadamente. La mezcla de reacción se recoge con 3ml de una disolución acuosa saturad de bicarbonato de sodio, a continuación se extrae con 3 ml de diclorometano tres veces. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 30% de acetato de etilo en heptano.

Se obtienen 15 mg (18%) del producto esperado **EJ8** en forma de un sólido blanco.

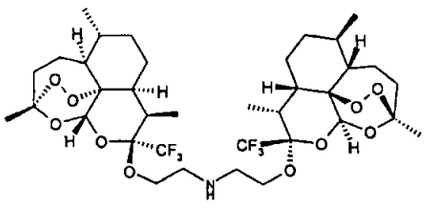
Rf = 0,25 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (7/3), (V/V)

ES: m/z=788 MH^+

RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-

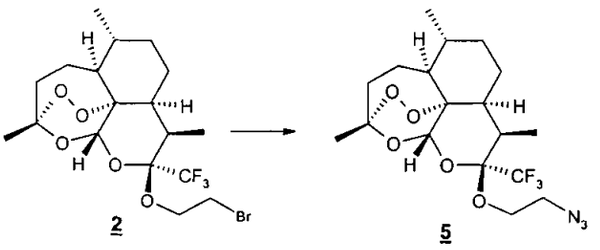
d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K después de adición de una gota de ácido acético d4-(CD3OD-d4): 0,91 (m parcialmente enmascarado, 2H); 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 0,98 (d ancho, J = 7,0 Hz, 6H); 1,28 (m, 2H); de 1,33 a 1,63 (m, 8H); 1,39 (s, 6H); 1,69 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,02 (m parcialmente enmascarado, 2H); 2,36 (m, 2H); 2,86 (m parcialmente enmascarado, 2H); 2,89 (s, 3H); 3,38 (m, 4H); 4,19 (m, 4H); 5,38 (s, 2H).

EJ 9: 2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}-N-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)etanamina



EJ9

a) etapa 1: preparación de (3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-10-(2-azidoetoxi)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromeno, **5**



2 **5**

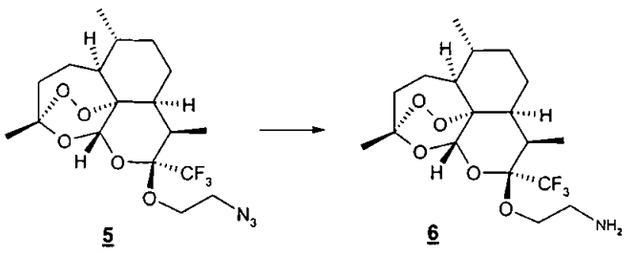
73

A una disolución de 574 mg (1,25 mmol) del compuesto **2** en 20 mL de dimetilformamida, en atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a 20°C, se añaden 162,5 mg (2,5 mmol) de sulfuro de sodio. La agitación se mantiene a una temperatura próxima a 20°C durante 3 horas.La mezcla de reacción se recoge con 60 mL de agua destilada, a continuación se extrae 2 veces con 100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava 2 veces con 80 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. Se obtienen 527 mg (rendimiento cuantitativo) del producto **5** deseado en forma de un aceite amarillo.

Rf = 0,43 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (8/2), (V/V)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz) δ_{ppm} : 5,48 (s, 1H); 3,97 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,48 (m, 2H); 2,88 (qu, 1H) ; 2,39 (td, 1H) ; 2,05 (dt, 1H); 1,97-1,88 (m, 1H); 1,87 - 1,77 (m, 2H); 1,76-1,68 (m, 1H); 1,53 (m, 1H); 1,50 (m, 1H); 1,43 (s, 3H); 1,39-1,25 (m, 2H); 1,03 (d, 3H); 1,01-0,89 (m, 1H); 0,98 (d, 3H).

b) etapa 2: preparación de 2-{[(3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etanamina, **6**



5 **6**

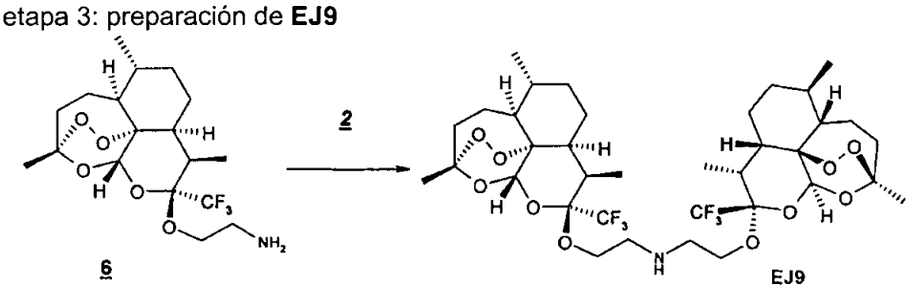
A una disolución de 527 mg (1,25 mmol) del compuesto **5** en 7 mL de tetrahidrofurano, en atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a 20°C, se añaden 328 mg (1,25 mmol) de trifenilfosfina. La agitación se mantiene a una temperatura próxima a 20°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se recoge con 1 mL de agua destilada, a continuación se continua la agitación durante aproximadamente 24 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo así obtenido se recoge con 5 mL de diclorometano, se lava con 2 mL de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en diclorometano, a continuación se eluye con un

gradiente lineal de 0 a 100% de la mezcla B [(diclorometano/metanol), (90/10), (V/V)] en A (diclorometano). Se obtienen 344 mg (70%) del producto **6** deseado en forma de un polvo blanco.

MS: ES^+ : $[M+H]^+$ = 396.

Espectro RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K : 0,94 (m parcialmente enmascarado, 1H); 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 1,03 (d ancho, J = 7,0 Hz, 3H); 1,30 (m, 2H); de 1,40 a 1,56 (m, 2H); 1,42 (s, 3H); de 1,63 a 1,95 (m, 4H); 2,04 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,45 (m extendido, 2H); 2,87 (m, 1H); 2,94 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 5,42 (s, 1H).

c) etapa 3: preparación de **EJ9**



A una disolución de 282 mg (0,534 mmol) del compuesto **2** en 7 ml de dimetilformamida, en atmósfera inerte de argón a temperatura próxima a 20°C, se añaden sucesivamente 98 mg (0,593 mmol) de ioduro de potasio, 164 ml (1,19 mmol) de carbonato de potasio y 232 mg (0,587 mmol) del compuesto 6 .Se mantiene la agitación a 70°C durante 7 horas aproximadamente. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 10 ml de diclorometano, a continuación se lava con 6 ml de agua destilada, la fase acuosa se extrae de nuevo con 10 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 6 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, a continuación se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en la mezcla (Heptano/Acetato de etilo), (9/1), (V/V) a continuación se eluye con un gradiente de 10 a 60% de acetato de etilo en heptano. Se obtienen 116 mg (28%) del producto esperado **EJ9** en forma de un sólido amarillo claro.

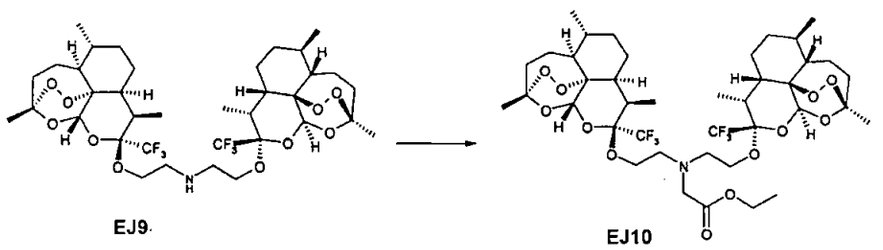
Rf = 0,16 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (8/2), (V/V)

MS: ES^+ : $[M+H]^+$ = 774.

ES-: $[M+HCOOH+H]^+$ = 818.

Espectro RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K : 0,92 (m parcialmente enmascarado, 2H); 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,00 (d ancho, J = 7,0 Hz, 6H); de 1,20 a 1,39 (m, 4H); 1,42 (s, 6H); de 1,40 a 1,83 (m, 11H); 1,90 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 2,38 (m, 2H); de 2,73 a 2,91 (m, 6H); 3,75 (m, 2H); 3,91 (m, 2H); 5,47 (s, 2H).

EJ 10 : N,N-bis(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)glicinato de etilo



A una disolución de 37 mg (0,047 mmol) del compuesto EJ9 en 1 ml de dimetilformamida, en atmósfera inerte de argón a temperatura próxima a 20°C, se añaden sucesivamente 15 µl (0,133 mmol) de éster etílico del ácido bromoacético, 8 mg (0,047 mmol) de ioduro de potasio, 10 mg (0,071 mmol) de carbonato de potasio. Se mantiene la agitación a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 5 ml de acetato de etilo, a continuación se lava con 3 ml de agua destilada, la fase acuosa se extrae de nuevo 2 veces con 5 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan 2 veces con 5 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en la mezcla (Heptano/Acetato de etilo), (80/20), (V/V), se obtienen 30mg (74%) del producto esperado **EJ10** en forma de una pasta incolora.

CCM Rf = 0,49 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (7/3), (V/V)

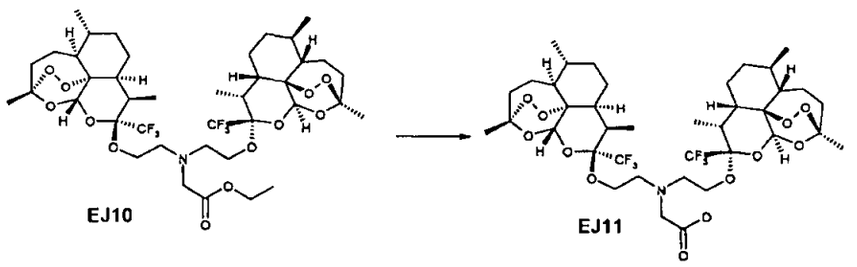
MS: ES^+ : $[M+H]^+$ = 860.

76

ES-: $[M+HCOOH+H]^+$ = 904.

Espectro RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K : De 0,80 a 1,00 (m, 14H) ; de 1,19 a 1,38 (m parcialmente enmascarado, 4H); 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,40 (s, 6H); de 1,44 a 1,58 (m parcialmente enmascarado, 4H); de 1,61 a 1,82 (m, 6H); 1,89 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 2,36 (m, 2H); de 2,70 a 2,90 (m, 4H); 3,02 (m, 2H); 3,40 (d, J = 17,5 Hz, 1H); 3,61 (m, 2H); 3,67 (d, J = 17,5 Hz, 1H); 3,98 (m, 2H); de 4,06 a 4,22 (m, 2H); 5,40 (s, 2H).

EJ 11 : N,N-bis(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)glicina



A una disolución de 10 mg (0,011 mmol) del compuesto **EJ10** en 0,5 ml de metanol a una temperatura próxima a 20°C, se añaden 59 µl (0,059 mmol) de una disolución acuosa de sosa 1N. La agitación se mantiene a la misma temperatura durante aproximadamente 6,5 horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 3ml de acetato de etilo, a continuación se lava con 1 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrae de nuevo con 3 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas, secadas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente, a continuación se eluye en la mezcla (diclorometano/metanol), (95/05), (V/V)

Se obtienen 8 mg (81%) del producto esperado **EJ11** en forma de un sólido incoloro.

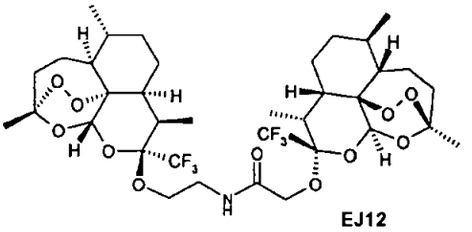
MS: ES^+ : $[M+H]^+$ = 832.

ES-: $[M-H]^-$ = 830.

Espectro RMN 1H a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400

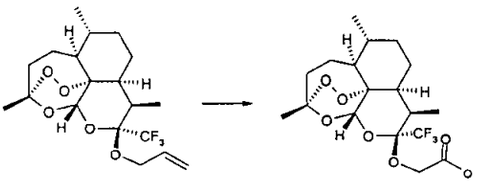
con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K : 0,92 (m parcialmente enmascarado, 2H); 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,01 (d ancho, J = 7,0 Hz, 6H); de 1,20 a 1,38 (m parcialmente enmascarado, 4H); 1,42 (s, 6H); de 1,44 a 1,75 (m, 8H); de 1,80 a 2,10 (m, 6H); 2,39 (m, 2H); de 2,80 a 3,02 (m, 6H); 3,38 (d, J = 17,5 Hz, 1H); 3,55 (d, J = 17,5 Hz, 1H); de 3,77 a 3,98 (m, 4H); 5,32 (s, 2H).

EJ 12 : 2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}-N-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)acetamida



EJ12

a) etapa 1: preparación del ácido {[(3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}acético, 8



7 8

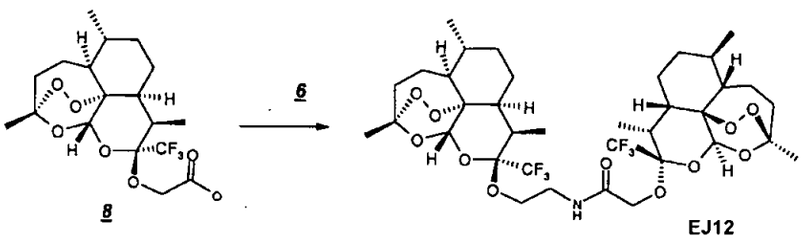
A una disolución de 100 mg (0,255 mmol) de 7 (preparado según WO2003035651), en 2 ml de acetona se añaden sucesivamente a temperatura ambiente 117 mg (0,742 mmol) de permanganato de potasio, a continuación 11 mg (0,127 mmol) de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se añade 1 eq. de una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas aproximadamente. El medio de reacción se filtra, a continuación se evapora a sequedad a presión reducida, el residuo obtenido se recoge con 10 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 3 ml de agua destilada, la fase

78

acuosa se acidifica con 2 ml de una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico, a continuación se extrae con 10 mL de acetato de etilo La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. Se obtienen 27 mg (26%) del producto esperado **8** en forma de un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) δ_{ppm} : 5,47 (s, 1H); 4,67 (d, 1H); 4,26 (d, 1H,) ; 2,91 (qu, 1H) ; 2,38 (td, 1H) ; 2,19 (dq, 1H) ; 2,04 (dt, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,77 (m, 2H); 1,70 (m, 1H); 1,59-1,48 (m, 1H); 1,48-1,45 (m, 1H); 1,42 (s, 3H); 1,40-1,24 (m, 2H); 1,05 (d, 3H); 0,98-0,87 (m, 1H); 0,96 (d, 3H).

b) etapa 2: preparación del **EJ12**



A una disolución de 37 mg (0,09 mmol) del compuesto **8** en 3 ml de diclorometano, en atmósfera inerte de argón a temperatura próxima a 20°C, se añaden sucesivamente 36 mg (0,27 mmol) de hidroxibenzotriazol y 52 mg (0,27 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La agitación se mantiene a una temperatura próxima a 20°C durante aproximadamente 30 minutos, a continuación se añaden 39 mg (0,099 mmol) del compuesto **6**. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se recoge con 5 mL de agua destilada, a continuación se extrae 3 veces con 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con 10 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en la mezcla (Heptano/Acetato de etilo), (90/10), (V/V) a continuación se eluye con un gradiente de 10 a 20% de acetato de etilo en heptano. Se obtienen 40 mg (56%) del producto deseado **EJ12** en forma de goma viscosa.

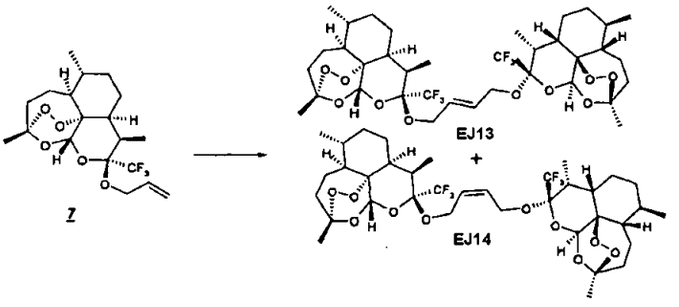
MS: ES^+ : $[M+H]^+$ = 788; $[M+Na]^+$ = 810.

ES-: $[M-H]^-$ = 786 ; $[M+HCOOH+H]^+$ = 832.

Espectro RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo –

d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K : De 0,87 a 1,03 (m, 11H) ; 1,08 (s ancho, 3H); de 1,21 a 1,40 (m, 4H); 1,43 (s, 6H); de 1,45 a 1,65 (m parcialmente enmascarado, 6H); 1,69 (m, 2H); de 1,78 a 1,97 (m, 4H); 2,05 (m, 2H); de 2,32 a 2,43 (m parcialmente enmascarado, 2H); de 2,82 a 2,98 (m, 2H); 3,37 (m, 1H); de 3,65 a 3,81 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 4,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,33 (s, 1H); 5,36 (s, 1H); 6,52 (m, 1H).

EJ 13 : (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2E)-but-2-en-1,4-diilbis(oxi)]bis[3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromeno] y **EJ14**: (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis(oxi)]bis[3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromeno]



Una suspensión de 200 mg (0,51 mmol) del compuesto 7 y 43 mg (0,051 mmol) de diclororutenio de benciliden-bis(triciclohexilfosfina) en 1,3 ml de diclorometano se agita durante aproximadamente 7 horas a una temperatura próxima a 20°C. Se añade una disolución que contiene 633 mg (5,10 mmol) de trishidroximetilfosfina y 1,43 mL (10,2 mmol) de trietilamina en 3 ml de diclorometano. Se mantiene una agitación enérgica a una temperatura próxima a 20°C durante aproximadamente 10 minutos, a continuación se añaden 6 ml de agua, se continua la agitación durante 1 hora. La fase orgánica se lava con 3 ml de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente, a continuación se eluye en la mezcla (Heptano/Acetato de etilo), (95/5), (V/V), se obtienen 57,5 mg (38%) del isómero E EJ13 en forma de cristales blancos. Se obtienen 20 mg (10%) del isómero Z **EJ14** en forma de cristales blancos.

EJ13:

Rf = 0,41 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (8/2), (V/V)

IR: 983 cm^{-1} (banda característica CH=CH trans).

MS: ES^+ : $[M+Na]^+$ = 779.

ES-: $[M+HCOOH+H]^+$ = 801.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ_{ppm} : 5,79 (t, 2H); 5,32 (s, 2H); 4,37 (dd, 2H); 4,19 (dd, 2H); 2,87 (qu, 2H) ; 2,39 (td, 2H) ; 2,04 (dt, 2H); 1,97-1,87 (m, 2H); 1,85-1,75 (m, 2H); 1,75-1,62 (m, 4H); 1,57-1,49 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,43 (s, 6H); 1,37-1,20 (m, 4H); 1,02 (d, 6H); 1,00-0,84 (m, 2H); 0,97 (d, 6H).

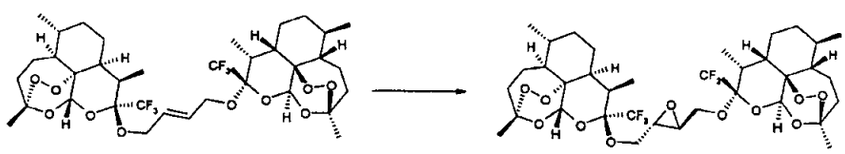
EJ14 :

Rf = 0,47 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (8/2), (V/V)

MS: ES^+ : $[M+NH_4]^+$ = 774.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ_{ppm} : 5,67 (t, 2H); 5,31 (s, 2H); 4,42 (dd, 2H); 4,25 (dd, 2H); 2,85 (qu, 2H) ; 2,38 (td, 2H) ; 2,04 (dt, 2H); 1,96-1,84 (m, 2H) ;; 1,84-1,74 (m, 2H); 1,74-1,61 (m, 4H); 1,57-1,49 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,43 (s, 6H); 1,37-1,20 (m, 4H); 1,01 (d, 6H); 1,00-0,87 (m, 2H); 0,97 (d, 6H).

EJ15: (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2R,3R)-oxirano-2,3-diilbis(metilenoxi)]bis[3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromeno]



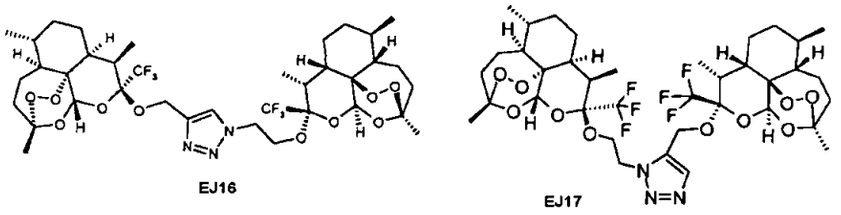
EJ13 EJ15

A una disolución de 158 mg (0,209 mmol) del compuesto **EJ13** en 2,75 ml de diclorometano a una temperatura próxima a 20°C, se añaden 103 mg (0,417 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico. La agitación se mantiene a esta temperatura durante 8 horas aproximadamente. La mezcla de reacción se lava sucesivamente 3 veces con 5 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con 13 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a aequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente, a continuación se eluye en la mezcla (Heptano/Acetato de etilo), (95/5), (V/V), se obtienen 70mg (43%) de uno de los dos isómeros trans EJ15 en forma de cristales blancos.

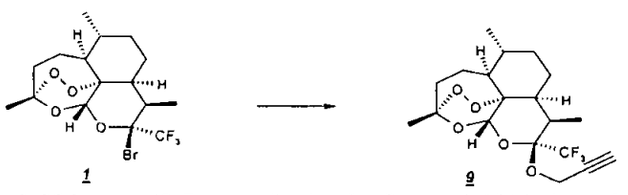
MS: ES^+ : $[M+Na]^+$ = 795.

Espectro RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K : De 0,86 a 0,98 (m, 14H) ; de 1,20 a 1,39 (m, 4H); 1,42 (s, 6H); de 1,44 a 1,55 (m, 4H); de 1,62 a 1,77 (m, 6H); 1,89 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 2,37 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,11 (s ancho, 2H); 3,69 (d ancho, J = 12,5 Hz, 2H); 4,31 (d, J = 12,5 Hz, 2H); 5,39 (s, 2H).

EJ 16 : (1-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)-4-({[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}metil)-1H-1,2,3-triazol y **EJ17**: 1-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)-5-({[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)-1H-1,2,3-triazol



a) etapa 1: preparación de (3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(prop-2-in-1-iloxi)-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromeno, **9**



A una disolución de 0,206 mg (0,5 mmol) de 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina, (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-(bromo)decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina **1** (preparado según *Org. Lett.* 2002, *4*, 757-759), en 5 ml de diclorometano, se añaden sucesivamente a temperatura ambiente 0,266 ml de hexafluoropropanol (5

eq.), a continuación 0,289 mL de alcohol propargílico (10 eq.). La mezcla de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora 15 minutos, a continuación se añaden 5 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 50% de acetato de etilo en heptano. Se obtienen 0,064 mg (34%) del producto **9** deseado en forma de un aceite.

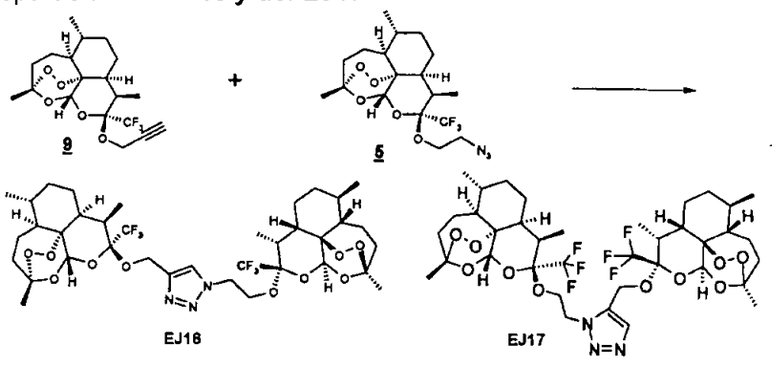
Rf = 0,40 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (85/15), (V/V)

ES m/z=391 MH^+

m/z=335 $MH^+ - C_3H_4O$

Espectro RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en disolvente sulfóxido de dimetilo – d_6 (DMSO-d_6) referidos a 2,50 ppm a la temperatura de 303°K: 0,88 (m parcialmente enmascarado, 1H); 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 0,95 (d ancho, J = 7,5 Hz, 3H); 1,23 (m, 1H); de 1,28 a 1,43 (m, 2H); 1,32 (s, 3H); de 1,50 a 1,63 (m, 2H); de 1,73 a 1,90 (m, 3H); 2,03 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 2,68 (m, 1H); 3,52 (t, J = 2,5 Hz, 1H); 4,30 (dd, J = 2,5 y 16,0 Hz, 1H); 4,51 (dd, J = 2,5 y 16,0 Hz, 1H); 5,57 (s, 1H).

b) etapa 2: preparación del **EJ16 y del EJ17**



A una disolución de 119 mg (0,305 mmol) del compuesto **9** en 2,5 ml de etanol a una temperatura próxima a 20°C, se añaden 257 mg (0,610 mmol) del compuesto 5. La agitación se mantiene a reflujo durante 48 horas aproximadamente. La mezcla de reacción se evapora a sequedad en un rotavapor y el residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en diclorometano, a continuación se eluye con un gradiente lineal de 0 a 100% de la

83

mezcla B [(diclorometano/acetato de etilo), (96/4), (V/V)] en A (diclorometano). Se obtienen 43 mg (18%) del producto esperado **EJ16** en forma de un sólido blanco y se obtienen 17mg (7%) del producto esperado **EJ17** en forma de un sólido blanco.

EJ16:

Rf = 0,26 en el sistema (diclorometano/acetato de etilo), (96/4), (V/V).

ES m/z=834 MNa^+

m/z=812 MH^+

Espectro RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K : De 0,75 a 1,70 (m parcialmente enmascarado, 16H); 0,92 (d ancho, J = 7,0 Hz, 9H); 0,98 (d ancho, J = 7,0 Hz, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,89 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 2,37 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); de 4,40 a 4,60 (m, 2H); 4,71 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 5,04 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 5,20 (s, 1H); 5,70 (s, 1H); 7,53 (s, 1H).

EJ17:

CCM Rf = 0,32 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (96/4), (V/V)

ES m/z=834 MNa^+

m/z=812 MH^+

Espectro RMN 1H a 500 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente cloroformo – d1 (CDCl3-d1) referenciado a 7,27 a la temperatura de 303K : De 0,55 a 1,70 (m parcialmente enmascarado, 16H); 0,90 (d ancho, J = 7,0 Hz, 9H); 1,01 (d ancho, J = 7,0 Hz, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); de 2,30 a 2,43 (m, 2H); de 1,97 a 2,09 (m, 2H); de 2,28 a 2,42 (m, 2H); 2,80 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); de 4,42 a 4,63 (m, 3H); 4,40 (d, J = 13,0 Hz, 1H); 5,04 (d, J = 13,0 Hz, 1H); 5,11 (s, 1H); 5,24 (s, 1H); 7,61 (s, 1H).

Actividad antiproliferativa de los productos preparados:

Los productos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su actividad antiproliferativa. Ha sido determinada por medida de la inhibición de la proliferación celular de células HCT116. Las células se siembran en un medio de cultivo celular a una concentración de 10.000 células por pocillo, en 0,17 mL de medio, y se añaden 20 µL de producto a ensayar, a diferentes concentraciones, y 10 µL de Timidina [metil-14C] (100 µCi/ml – actividad específica 47,90 mCi/mmol; NEN Technologies referencia NEC568 lote 3550-001),

84

a continuación las células se incuban a 37°C y 5% de CO_2.

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

Después de 96 horas, la incorporación de ^{14}C-timidina se cuenta en un contador de centelleo líquido 1450 Microbeta Wallac Trilux. Los resultados R se expresan en cpm (cuentas por minuto) y se convierten en porcentaje de inhibición de crecimiento GI% haciendo primeramente la sustracción de la media del número de cpm de los pocillos sin células B y dividiendo a continuación por el número de cpm de los pocillos de células no tratadas C que comprenden 20µL de medio de dilución del producto que contiene 1% de etanol. (GI % = (R - B) x 100 / C %).

Los valores de 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 presentan una CI50 sobre las células HCT116 generalmente inferior a 10µM, y preferentemente inferior a 100nM.

Ejemplos	CI50 (nM) /HCT116
EJ1	47
EJ2	23
EJ3	21
EJ8	30

Los productos según la invención pueden utilizarse por tanto para la preparación de medicamentos.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de éste último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o incluso un hidrato o un solvato.

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, especialmente en el tratamiento del cáncer.

85

La presente invención se refiere por tanto a la utilización de un producto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar un estado patológico y más particularmente a la utilización de un producto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento útil para tratar el cáncer.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de un producto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento útil para tratar las patologías en las que se hace una neovascularización o angiogénesis de forma inapropiada, es decir, en los cánceres en general, pero también en los cánceres particulares tales como el sarcoma de Kaposi o el hemoangioma infantil, la artritis reumatoide, la osteoartritis y/o sus dolores asociados, las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la recto-colitis hemorrágica o la enfemedad de Crohn's, las patologías del ojo tales como la degenerescencia macular asociada a la edad, las retinopatías diabéticas, la inflamación crónica, la psoriasis.

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

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un producto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un producto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho producto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía

oral, tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, los productos según la invención pueden utilizarse en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un producto según la invención en la forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

Producto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas; tales dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosis apropiada para cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de un producto según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

Los productos de la presente invención se pueden administrar a solas o en mezcla con otros agentes 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 hexametilmelamina
- los derivados del platino como, en particular, cisplatino, carboplatino u oxaliplatino

87

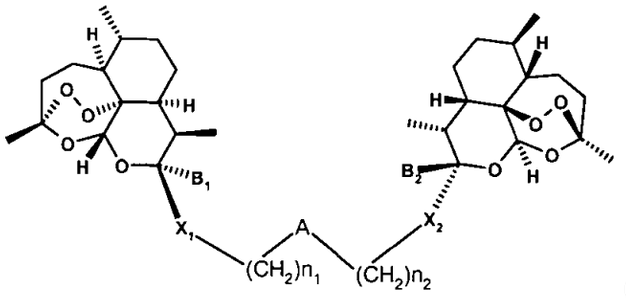
- agentes antibióticos como, particularmente, bleomicina, mitomicina y dactinomicina
- agentes antimicrotubulares como principalmente vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- las antraciclinas como, en particular, doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirrubicina, mitoxantrona y losoxantrona
- inhibidores de topoisomerasas de los grupos I y II tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y tomudex
- las fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT, floxuridina
- análogos de citidina tales como la 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptomurina y 6-tioguanina
- análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina
- metotrexato y ácido folínico
- enzimas y productos diversos tales como la L-asparaginasa, hidroxiurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina así como las hormonas estrogénicas, androgénicas
- 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.
- Inhibidores de quinasas tales como ertonilib o imatinib
- Agentes bioterapéuticos como anticuerpos tales como rituximab, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab o alemtuzumab
- Los inhibidores del proteasoma tal como bortezomib ;

Es igualmente posible asociar a los productos de la presente invención un tratamiento por radiaciones. Estos tratamientos se pueden administrar de manera simultánea, separada o secuencial. El tratamiento será adaptado por el médico en función de la enfermedad que haya que tratar.

88

REIVINDICACIONES

1. Producto que responde a la fórmula general (I) siguiente:



(I)

en la que:

a) A es un grupo divalente elegido entre –S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR_a-$, $-N^+(O^-)R_a-$, $-CONR_a-$, $-NR_aSO_2-$, -CO-, -COO-, $-NR_aCONR_b-$, $-NR_aSO_2NR_b-$, $-OP(O)(OR_a)O-$, $-OCONR_a-$, -OCOO-, -O-, $-C(=N-OR_a)-$, un grupo epóxido, alquileno (C_1-C_6), alquenileno (C_1-C_6), alquinileno (C_1-C_6), cicloalquileno (C_3-C_8), cicloalquenileno (C_4-C_8), arileno, heteroarileno, heterociclilo, pudiendo estos nueve últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes R_a o R_b ;

b) X_1 y X_2 son iguales o diferentes, y se eligen entre N, O, S ;

c) B_1 y B_2 son iguales o diferentes, y representan un grupo $-(CF_2)_p-R_c$ en el que R_c es independientemente F, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_1-C_6), alquinilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_4-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-COR_1$, $-COOR_1$, $-CONR_1R_2$, $-OR_1$, $-SR_1$, pudiendo estos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R_a o R_b, idénticos o diferentes, y p tiene por valor 1, 2 ó 3 ;

d) n_1 y n_2 son iguales o diferentes, tienen por valor 0, 1, 2, 3 ó 4 ;

e) R_a y R_b son iguales o diferentes, y se eligen independientemente entre: H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), - alquilo (C_1-C_6)-$COO-R_1$, - alquilo (C_1-C_6)-NR_1R_2, - alquilo (C_1-C_6)-arilo, -alquenilo (C_1-C_6), -alquinilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_4-C_8), heterociclilo, $-OR_1$, $-OCOR_1$, $-COR_1$, $-COOR_1$, $-CONR_1R_2$, $-NR_1R_2$, $-NR_1COR_2$, $-SR_1$, $-SO_2R_1$, -CN ;

f) R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y se eligen independientemente entre H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_1-C_6), alquinilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8),

cicloalquenilo (C_4-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclilo;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

2. Producto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que B_1 y B_2 son idénticos y son CF_3 ;

3. Producto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que X_1 y X_2 son idénticos y son O ;

4. Producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A es -S- ;

5. Producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A es -SO- ;

6. Producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A es $-SO_2-$;

7. Producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A es $-N(CH_3)-$;

8. Producto de fórmula (I) selon una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que n_1 y n_2 son idénticos y tienen por valor 2, 3 ó 4.

9. Producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se elige entre :

   - (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[tiobis(2,1-etanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina ;

   - (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[sulfinilbis(2,1-etanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina ;

   - (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[sulfonilbis(2,1-etanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina ;

   - (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)- 10,10'-[tiobis(3,1-propanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina ;

   - 3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a

R)- 10,10'-[sulfinilbis(3,1-propanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina ;

- (3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[sulfonilbis(3,1-propanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina ;
- 3*S*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*,3'*S*,5'a*S*,6'*R*,8'a*S*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'a*R*)-10,10'-[tiobis(4,1-butanediiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)- 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina ;
- 2-[[(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10-il]oxi]-*N*-[2-[[(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10-il]oxi]etil]-*N*-metil-etanamina.

10. Producto de fórmula (I) selon una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que A se elige entre –NH-, -N(CH_2-C(O)O-CH_2-CH_3)- o -N(CH_2-COOH)-.

11. Producto de fórmula (I) según la reivindicación 10, caracterizado por que n_1 y n_2 son idénticos y tienen por valor 2.

12. Producto de fórmula (I) selon una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que A se elige entre alquenileno (C_1-C_6) o epóxido.

13. Producto de fórmula (I) según la reivindicación 12, caracterizado por que n_1 y n_2 son idénticos y tienen por valor 1.

14. Producto de fórmula (I) selon una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que A se eligen entre –NHCO- o -1,2,3-triazol.

15. Producto de fórmula (I) según la reivindicación 14, caracterizado por que n_1 y n_2 son diferentes y tienen independientemente por 1 ó 2.

16. Producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 10 a 15, caracterizado porque se elige entre :

- 2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}-N-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)etanamina ;
- N,N-bis(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-

(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)glicinato de etilo ;

- N,N-bis(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)glicina ;
- 2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}-N-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)acetamida ;
- (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2E)-but-2-en-1,4-diilbis(oxi)]bis[3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromeno];
- (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis(oxi)]bis[3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromeno];
- (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5a'S,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2R,3R)-oxiran-2,3-diilbis(metilenoxi)]bis[3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromeno] ;
- (1-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)-4-({[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}metil)-1H-1,2,3-triazol ;
- 1-(2-{[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)-5-({[(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepin[4,3-i]isocromen-10-il]oxi}etil)-1H-1,2,3-triazol ;

17. Producto de fórmula general según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por que está en forma

    1) no quiral, o

    2) racémica, o

    3) enriquecida en un estereoisómero, o

    4) enriquecida en un enantiómero ;

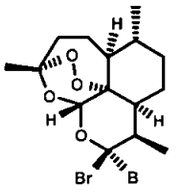
    y por que está opcionalmente salificada.

18. Medicamento, caracterizado porque comprende un producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal de adición de este producto con un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico,

o también un hidrato o un solvato del producto de fórmula (I).

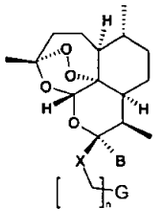
19. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o un solvato de este producto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

20. Procedimiento de preparación de un producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que el producto de fórmula (III) siguiente:



(III)

en el que B representa un sustituyente B_1 o B_2 tal como se ha definido anteriormente, sufre una sustitución del átomo de bromo con ayuda de un nucleófilo tal como un bromo-alcohol, para obtener un producto de fórmula general (II) siguiente :



(II)

en el que X representa un sustituyente X_1 o X_2, tal como se ha definido anteriormente, n representa n_1 o n_2, tal como se ha definido anteriormente, y en el que bien G representa un grupo saliente tal como un átomo de bromo, a continuación este producto de fórmula general (II) sufre una sustitución nucleófila para formar un dímero de fórmula general (I) o un precursor de un producto de fórmula general (I), bien G representa una función química F1, que puede activarse opcionalmente mediante una reacción de reducción o de oxidación, a continuación este producto de fórmula general (II) reacciona con otro producto de fórmula (II) en la que G representa un grupo saliente tal como un átomo de bromo o una función química F2 susceptible de reaccionar con F1, para formar un dímero de fórmula general (I) o un precursor de un producto de fórmula general (I).

21. Utilización de un producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

22. Uso según la reivindicación 21, caracterizado por que el estado patológico es cáncer.

23. Utilización de un producto se fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento útil para tratar las patologías en las que se hace una neovascularización o angiogénesis de forma inapropiada, es decir, en los cánceres en general, pero también en los cánceres particulares tales como el sarcoma de Kaposi o el hemoangioma infantil, la artritis reumatoide, la osteoartritis y/o sus dolores asociados, las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la recto-colitis hemorrágica o la enfemedad de Crohn's, las patologías del ojo tales como la degenerescencia macular asociada a la edad, las retinopatías diabéticas, la inflamación crónica, la psoriasis.

24. A título de productos intermedios, productos de fórmula general (II) en la que X es un átomo de oxígeno, n tiene por valor 0, 1, 2, 3 ó 4, B es un grupo trifluorometilo y G representa un átomo de bromo, un grupo –N3, -NH2, alquenilo, alquinilo o –COOH.

92
94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000585

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D493/22 A61K31/357 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D 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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	POSNER G. H. AND ALL: "Trioxane Dimers Have potent Antimalarial, Antiproliferative and Antitumor Activities In Vitro" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 5, no. 7, 1997, pages 1257-1265, XP002409018 page 1257 page 1258; table 1	1-24
A	US 6 790 863 B2 (ELSOHLY MAHMOUD A [US] ET AL) 14 September 2004 (2004-09-14) cited in the application column 11, lines 5-25	1-24
A	US 2005/038024 A1 (BEGUE JEAN-PIERRE [FR] ET AL) 17 February 2005 (2005-02-17)	1-23
X	page 14, paragraphs 213,225 page 16; claim 1	24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 September 2007	14/09/2007
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 Jeanjean, Fabien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2007/000585

93
95

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 6790863	B2	14-09-2004	AU	2003282543	A1	04-05-2004
			CA	2501942	A1	29-04-2004
			EP	1551389	A2	13-07-2005
			JP	2006504753	T	09-02-2006
			MX	PA05003920	A	17-06-2005
			WO	2004034976	A2	29-04-2004
			US	2004072896	A1	15-04-2004
			US	2004229938	A1	18-11-2004
			US	2004266860	A1	30-12-2004
US 2005038024	A1	17-02-2005	AU	2002358856	A1	06-05-2003
			FR	2831538	A1	02-05-2003
			WO	03035651	A2	01-05-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000585

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D493/22 A61K31/357 A61P35/00

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 estréalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	POSNER G. H. AND ALL: "Trioxane Dimers Have potent Antimalarial, Antiproliferative and Antitumor Activities In Vitro" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 5, no. 7, 1997, pages 1257-1265, XP002409018 page 1257 page 1258; tableau 1	1-24
A	US 6 790 863 B2 (ELSOHLY MAHMOUD A [US] ET AL) 14 septembre 2004 (2004-09-14) cité dans la demande colonne 11, ligne 5-25	1-24
A	US 2005/038024 A1 (BEGUE JEAN-PIERRE [FR] ET AL) 17 février 2005 (2005-02-17)	1-23
X	page 14, alinéas 213,225 page 16; revendication 1	24

☐ 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'appartenenant 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion 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
"&" 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
6 septembre 2007	14/09/2007

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	Jeanjean, Fabien

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000585

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6790863 B2	14-09-2004	AU 2003282543 A1	04-05-2004
		CA 2501942 A1	29-04-2004
		EP 1551389 A2	13-07-2005
		JP 2006504753 T	09-02-2006
		MX PA05003920 A	17-06-2005
		WO 2004034976 A2	29-04-2004
		US 2004072896 A1	15-04-2004
		US 2004229938 A1	18-11-2004
		US 2004266860 A1	30-12-2004
US 2005038024 A1	17-02-2005	AU 2002358856 A1	06-05-2003
		FR 2831538 A1	02-05-2003
		WO 03035651 A2	01-05-2003

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud: 08-108828
22) Fecha de solicitud: 10-10-2008
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** 06/03209 (32) ***Fecha*** 11/04/2006 (33) ***País*** FR

(51) Int Cl: **C07D 493/022**
(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**
(72) Inventor(es) **ALAIN COMMERCON Y OTROS**
(74) Apoderado: **EMILIO FERRERO**

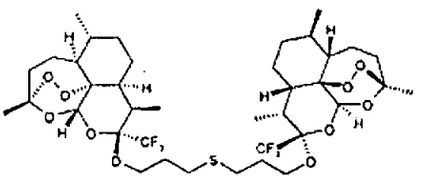
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11/11/2008
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 06/04/2007
No. de solicitud PCT/FR2007/000585

(87) Publicación internacional
Fecha: 18/10/2007
N° publicación: ***WO 2007/116135 A1***

(54) Titulo: **DIMEROS DE DERIVADOS DE ARTEMISININA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA**

Reivindicación(es):

1. Producto que responde a la fórmula general (1) siguiente:



(I)

en la que:

a) A es un grupo divalente elegido entre -S-, -SO-, -SO_2-, -NR_a-, -$N^+(O^-)R_a$-, -$CONR_a$-, -NR_aSO_2-,-CO-, -COO-, -NR_aCONR_b-, -$NR_aSO_2NR_b$-, -OP(O)(OR_a)O-, -$OCONR_a$-, -OCOO-, -O-, -C(=N-Or_a)- un grupo epóxido, alquileno (C_1-C_6), alquenileno (C_1-C_6), alquinileno (C_1-C_6), cicloalquileno (C_3-C_8), cicloalquenileno (C_4-C_8), arileno, heteroarileno, heterociclilo, pudiendo estos nueve últimos grupos estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes R_a o R_b;

b) X_1 y X_2 son iguales o diferentes, y se eligen entre N, O, S;

c) B_1 y B_2 son iguales o diferentes, y representan un grupo -$(CF_2)_p$-R_c en el que R_c es independientemente F, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_1-C_6), alquinilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_4-C8), arilo, heteroarilo, heterociclilo, -COR_1, -$COOR_1$, -$CONR_1R_2$, -OR_1 -SR_1, *pudiendo estos grupos estar opcionalmente sustituidos* con uno o más sustituyentes R_a o R_b, idénticos o diferentes, y p tiene por valor 1, 2 ó 3;

d) n_1 y n_2 son iguales o diferentes, tienen por valor 0, 1, 2, 3 ó 4;

e) R_a y R_b son iguales o diferentes, y se eligen independientemente entre: H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), -alquilo (C_1-C_6)-COO-R_1, - alquilo (C_1-C_6)-NR_1R_2, - alquilo (C_1-C_6)-arilo, -alquenilo (C_1-C_6). -alquinilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_4-C_8), heterociclilo, -OR_1, –$OCOR_1$, COR_1, -$COOR_1$, -$CONR_1R_2$, -NR_1R_2, -NR_1COR_2, -SR_1, -SO_2R_1 -CN ;

f) R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y se eligen independientemente entre H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_1-C_6), alquinilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_4-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclilo;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

2. Producto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que B_1 y B_2 son idénticos y son CF_3;

3. Producto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que X_1 y X_2 son idénticos y son O;

4. Producto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A es -S- ;

5. Producto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A es -SO- ;

6. Producto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A es -SO_2- ;

7. Producto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A es -$N(CH_3)$- ;

100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108828- -00000-0000
Fecha: 2008-10-10 17:49:07 Dep: 2020 NUEVCREACION
Tra: 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 100

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 77,522
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80756200	29/09/2008	48,040,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo 14775-841-0756

[illegible]

[illegible]

[illegible]

101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-108828- -00000-0000

Fecha: 2008-10-10 17:49:07 Dep: 2020 NUEVCREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

ıstria y Comercio
ERINTENDENCIA

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 [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Claudia M Neva.
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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 102

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 108828
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/000585
	Fecha inicio fase nacional	11/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7124
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 20 NOV. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11

CAVELIER
ABOGADOS

Teléfono: (57-1) 347 3611
50
14
30

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SIS
CARRERA 4 No.
BOGOTA 8, COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-108828- -00001-0000
Fecha: 2009-07-24 15:48:07 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 538

Referencia	:	Expediente No. 08.108.828
Asunto	:	Solicitud de patente para **DIMEROS DE DERIVADOS DE ARTEMISININA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA**
Solicitante	:	**SANOFI-AVENTIS**
Clase	:	C07D 493/022
Publicada en :		La Gaceta No. **600** del 30 de enero de 2009
Fecha de Solicitud	:	10 de octubre de 2008

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado de la sociedad **SANOFI-AVENTIS**, atentamente solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con las reglas del Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de $452.000.oo que corresponde a la tasa legal fijada según lo dispuesto en la Resolución No. 55819 del 26 de diciembre de 2008.

2. Por lo anterior, comedidamente solicito se prosiga con el trámite de este asunto.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-14775-841-075-6
ASG\JMS\ID-154633\WPC14775
No. M-2009-154633\ASG

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 49,132
FECHA : JULIO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108828- -00001-0000
Fecha: 2009-07-24 15:48:07 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			49105	07/07/2009	76,380,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
		TOTAL : $	452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Odo 19775-841075-6