



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 715**

51 Int. Cl.:
C07D 493/22 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07731259 .3**
96 Fecha de presentación : **06.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2007769**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **Dímeros de derivados de artemisinina, su preparación y su aplicación en terapéutica.**

30 Prioridad: **11.04.2006 FR 06 03209**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2011

73 Titular/es: **SANOFI**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Commercon, Alain;**
Zhang, Jidong y
Hittinger, Augustin

74 Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 367 715 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

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.

- 5 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.

- 10 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 contra la malaria. Se han preparado algunos derivados simples tales como la dihidroartemisinina o el artemeter y que presentan igualmente propiedades contra la malaria. Además de esta actividad, se ha demostrado que algunos derivados y dímeros de la artemisinina presentan propiedades anticancerígenas (J. Med. Chem. 2003, 46, 987-994, patente US 6,790,863).

- 15 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 por objeto los productos tales como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 9.

Técnica anterior

- 20 Ninguno de estos dímeros de la técnica anterior (J. Med. Chem. 2003, 46, 987-994 ; patente US 8,790,863) está sustituido con un grupo B₁ o B₂ tal como se describe anteriormente según la presente invención.

La patente US 6790863 describe dímeros de artemisina que no comprenden un sustituyente -CF₃ y que presentan un resto A diferente.

- 25 El artículo « Trioxane dimers have potent antimalarial antiproliferative and antitumor activities in vitro » Bioorganic and medicinal chemistry, Vol.5, N°7, 1997, páginas 1257-1265 describe dímeros que no comprenden el sustituyente -CF₃. Este documento se refiere además a un campo técnico diferente, el de los compuestos contra la malaria.

La patente US 2005/038024 se refiere a un campo técnico diferente, el de compuestos contra la malaria. Además, no describe ni sugiere los dímeros.

Entre estos productos, los productos preferidos son aquellos para los que A es -S-, -SO- o también -SO₂-.

Otros productos de fórmula general (I) son aquellos para los que A es -N(CH₃)- .

- 30 Según la presente invención, n₁ y n₂ 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(CH₂-C(O)O-CH₂-CH₃)- o -N(CH₂-COOH)-, y opcionalmente caracterizados por que n₁ y n₂ son idénticos y tienen por valor 2.

Otros productos de fórmula general (I) son aquellos para los que A se elige entre alquenileno (C₁-C₆) o epóxido, y opcionalmente caracterizados por que n₁ y n₂ son idénticos y tienen por valor 1.

- 35 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 n₁ y n₂ 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 lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

- 40 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.

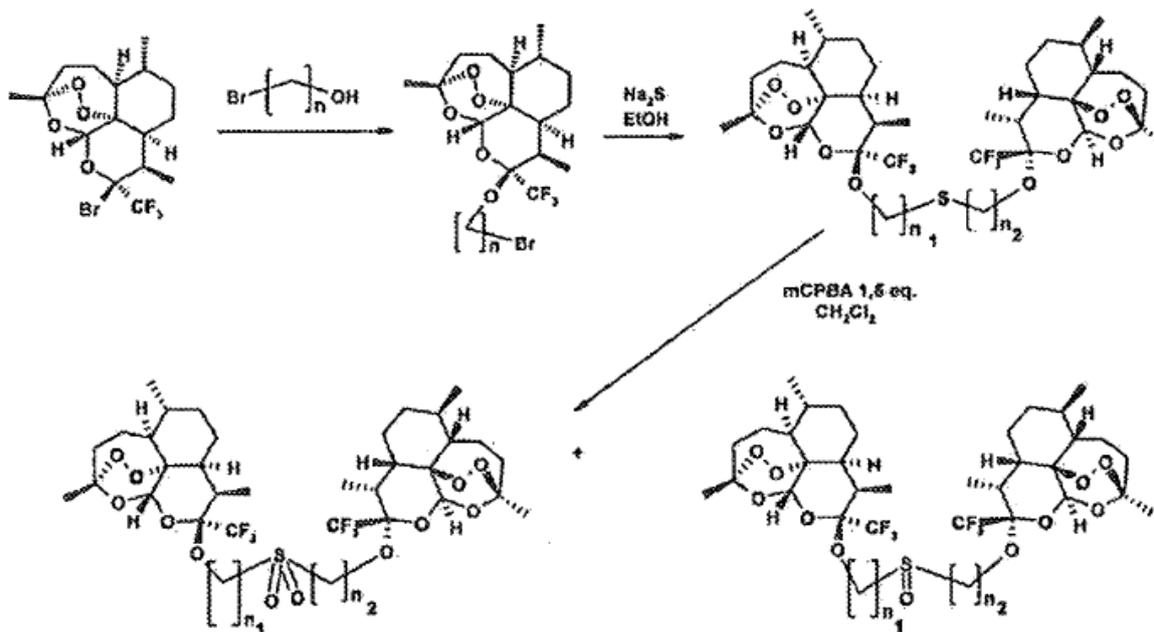
- 45 Los productos de la fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

En el marco de la presente invención, se entiende por:

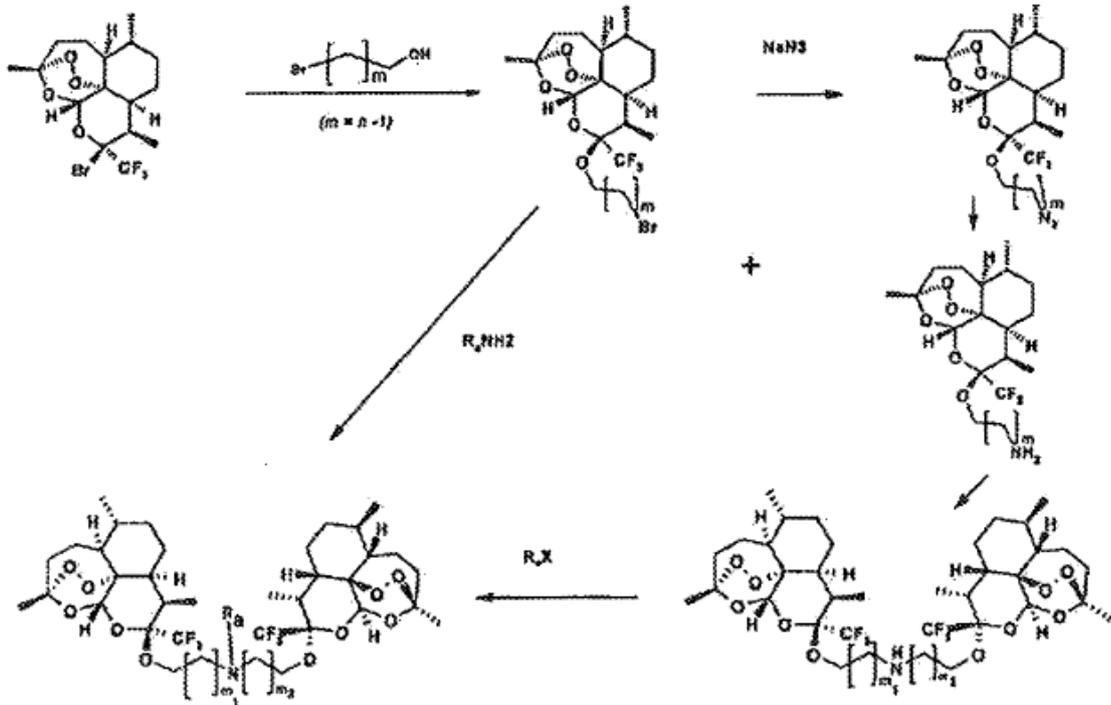
- un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo;
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, etc.;
- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. Como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

Se entiende que el grupo divalente A es susceptible de estar unido en los dos sentidos posibles.

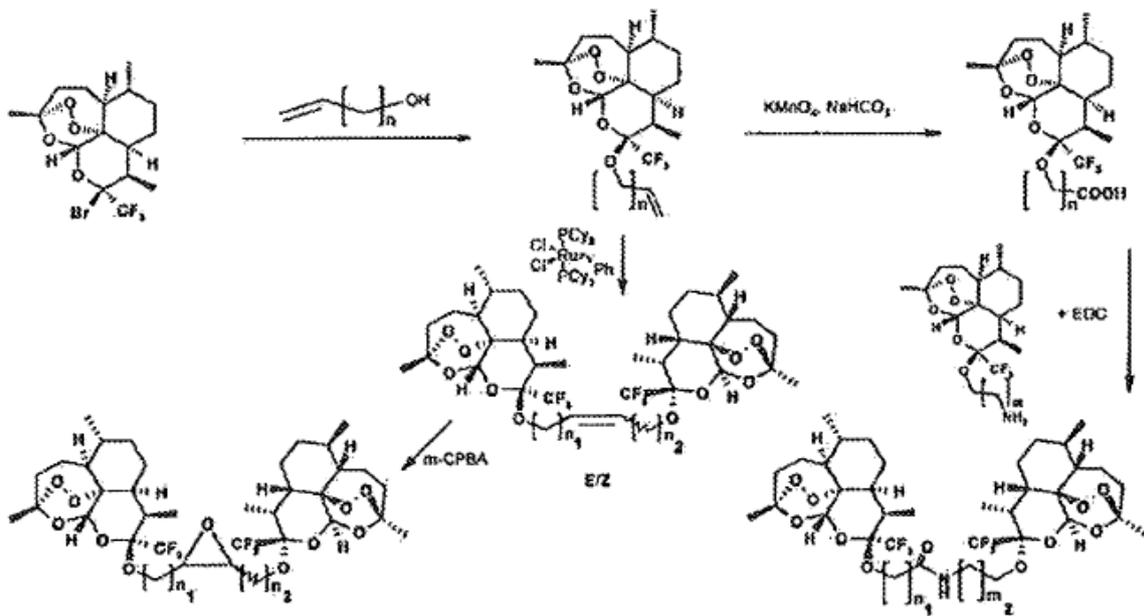
Según la presente invención, los productos de fórmula general (I) pueden separarse según los métodos convencionales de la química orgánica. En los esquemas 1 a 4 a continuación se ilustran ejemplos de síntesis, en los que los productos de partida y los reactivos, cuando su modo de preparación no se describa, 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.



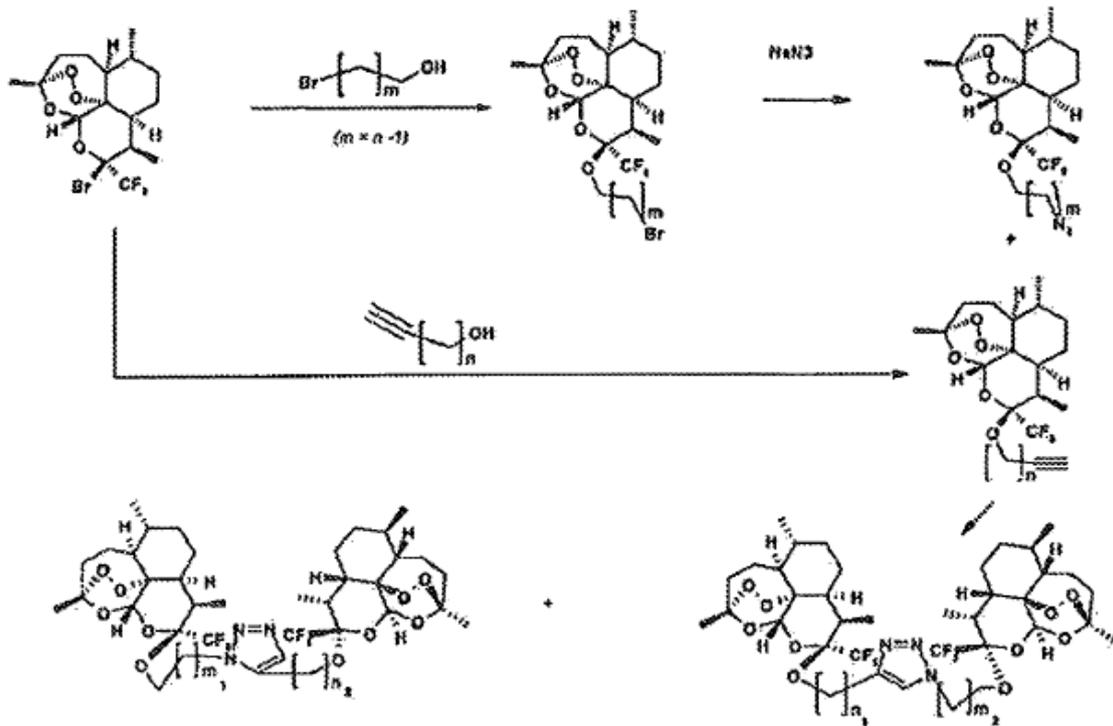
Esquema 1



Esquema 2

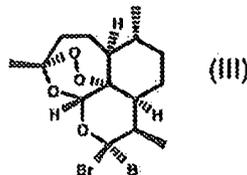


Esquema 3



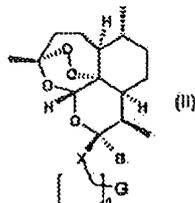
Esquema 4

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 :



5

en el que B representa un sustituyente $-CF_3$ sufre una sustitución del átomo de bromo con ayuda de un nucleófilo tal como un bromo-alcohol, para formar un producto de fórmula general (II) siguiente



10

en el que X representa O, 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) 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).

15

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, o 4, B es un grupo trifluorometilo y G representa un átomo de bromo, un grupo $-N_3$, $-NH_2$, alquenoilo, alquínilo o $-COOH$. Estos compuestos son útiles como productos intermedios para la síntesis de productos de fórmula general (I).

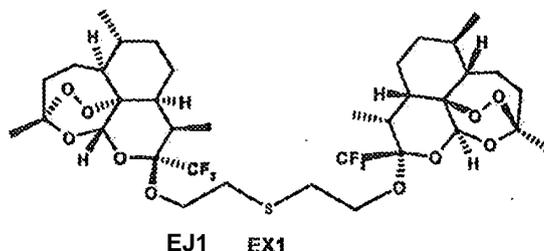
Se entiende por grupo saliente, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de una unión heterolítica, con separación de un par de electrones. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxil activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan 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 no hacen más que ilustrar la presente invención.

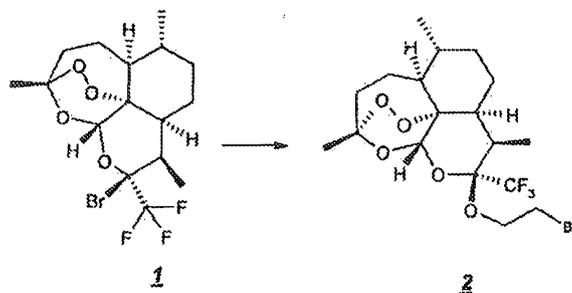
Abreviaturas:

10 °C grado Celsius **CCM** cromatografía sobre capa delgada; δ desplazamiento químico; **d** doblete; **dd** doblete de dobletes; **DMSO-d⁶** sulfóxido de dimetilo deuterado; **dt** doblete de tripletes; **eq.** equivalente; **ES+/-** electropulverización (modos positivo/negativo); **g** gramo; **h** horas; **Hz** hertzios; **Cl₅₀** constante de inhibición del 80% de la actividad; **J** constante de acoplamiento; **m** multiplete; **mg** miligramo; **MHz** megahercio; **ml** mililitros; **μ L** microlitros; **mm** milímetros; **μ m** micrómetro **mmol** milimol; **ppm** partes por millón; **q** cuadruplete; **Rf** factor de retención; **RMN ¹H** resonancia magnética nuclear de protón; **s** singlete; **s1** singlete ancho; triplete; **U.V.** ultravioleta;

15 **EJ1:** (3*S*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*,3'*S*,5'*aS*,6'*R*,8'*aS*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'*aR*)-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 2



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

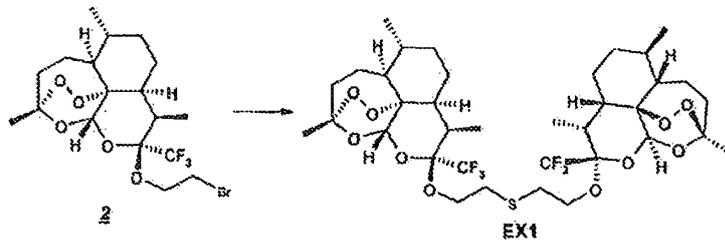


25 A una disolución de 942 mg (2,27 mmol) de 3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina, (3*S*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-10-(bromo)decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina **1** (preparado según Org. Lett. 2002, 4, 757-759), 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*)

35 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**

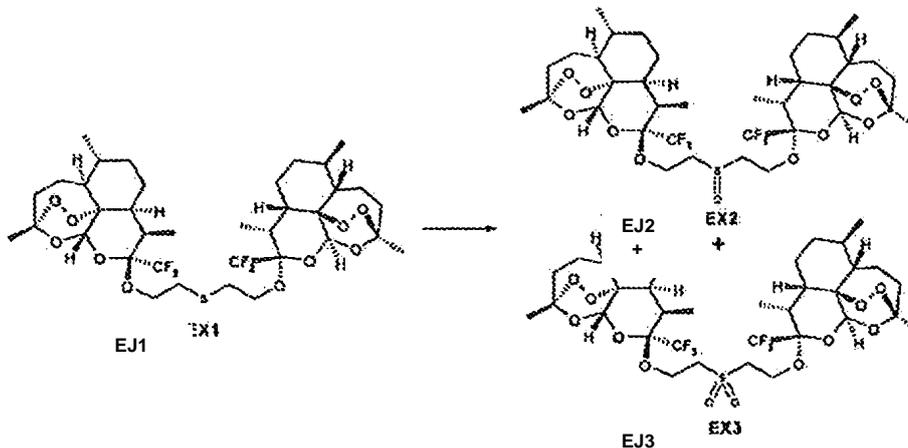
5 A una disolución de 215 mg (0,47 mmol) de **2** en 16 mL de etanol anhidro, en atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a 20°C, se añaden después de 10 minutos 18 mg (0,234 mmol) de sulfuro de sodio. La agitación se mantiene a esta temperatura durante 190 horas aproximadamente. Se añaden a continuación 20 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio. La mezcla se extrae con 3 x 20 mL de acetato de etilo. 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, después 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 esperado **EJ1** en forma de merengue.

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

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

15 RMN 1H a 400 MHz sobre el espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (en ppm) - en el disolvente sulfóxido de dimetilo - 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)

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



25 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, se mantiene la agitación a esta temperatura durante aproximadamente 3 horas, después se añaden 3 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrae con 3 x 10 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con 2x10 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan 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 acetato de etilo en heptano. Se obtiene 14,5 mg (40%) del producto del **EJ3** en forma de un sólido blanco :

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

Es m/z=867 (M + HCOOH - H)⁺

5 RMN 1H a 500 MHz sobre el espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 con los desplazamientos químicos (en ppm) - en el disolvente sulfóxido de dimetilo – 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).

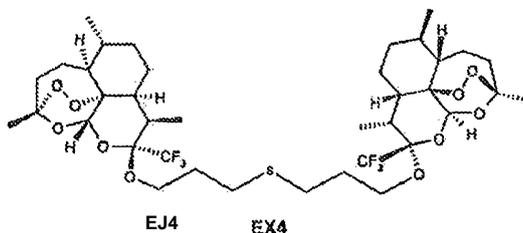
así como 12,4 mg (35%) del producto del **EJ2** en forma de merengue blanco :

Rf = 0,22 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (50/50), (V/V)

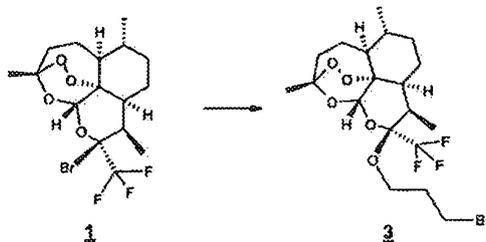
ES: m/z=851 (M + HCOOH - H)

10 RMN 1H a 500 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente sulfóxido de dimetilo – 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).

15 **EJ4**: (3*S*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*,3'*S*,5'*aS*,6'*R*,8'*aS*,9'*R*,10'*R*,12'*R*,12'*aR*)-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



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



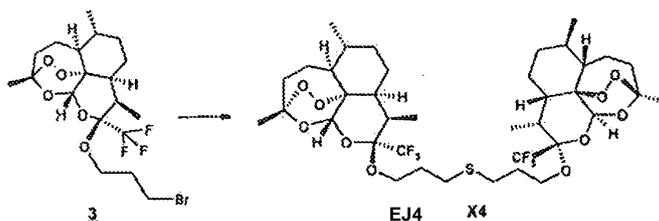
20 A una disolución de 471 mg (1,14 mmol) de **1** en 7 mL de diclorometano se añaden sucesivamente a temperatura ambiente 0,607 ml de hexafluoropropanol (5 eq.), a continuación 1,03 mL de bromo-3-propanol (10 eq.). La mezcla de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas 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 sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se cromatografía sobre gel de sílice
25 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 **3** deseado en forma de un aceite.

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

IC : m/z=490 (MNH₄)⁺; m/z=354 (m/z=490 – BrCH₂CH₂CH₂OH + 2H)⁺

30 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 : 0,90 (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),

35 b) Etapa 2: preparación del **EJ4**



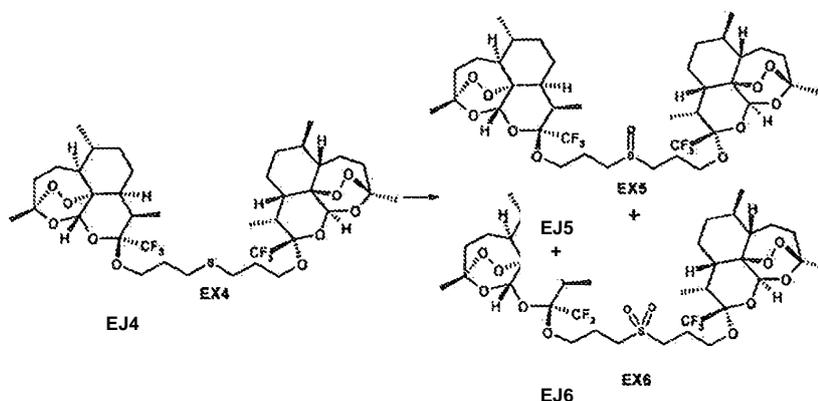
A una disolución de 220 mg (0,46 mmol) del producto **3** en 16 mL de etanol anhidro, en atmósfera inerte de argón, a una temperatura próxima a 20°C, se añaden después de 10 minutos 18,2 mg (0,23 mmol) de sulfuro de sodio, se mantiene la agitación a esta temperatura durante 80 horas aproximadamente, a continuación se añaden 20 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio. La mezcla se extrae con 3 x 20 mL de acetato de etilo. 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, 8H) ; 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 : (3S,5aS,6R,8aS,9R,12R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'S,9'R,10'R,12'R,12'aR)-10,10'-[sulfonilbis(3,1-propanodioloxi)] bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepina y **EJ6**: (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'aS,9'R,10'R,12'R,12'aR)-10,10'-[sulfonilbis(3,1-propanodioloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-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 1,68 (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).

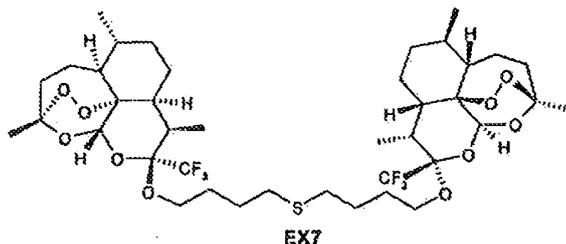
así como 8,5 mg (39%) del producto **EJ5** en forma de merengue blanco :

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

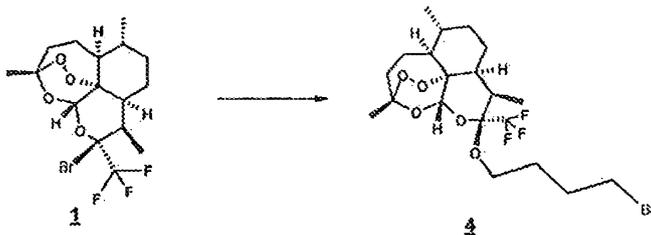
ES: m/z=857 MNa⁺

5 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 (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).

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



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



15 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.), después 2,5 g de bromo-4-butanol (6,3 eq.). La mezcla de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas minutos, 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 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 90 mg (7%) del producto **4** deseado en forma de un aceite.

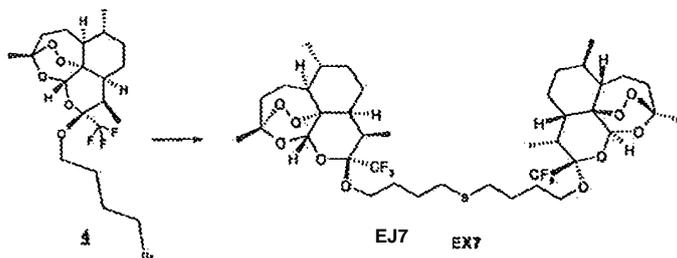
20

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

IC: m/z=504 MNH₄⁺

25 RMN 1H a 400 MHz sobre el espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente sulfóxido de dimetilo - 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 3 x 5 mL de acetato de etilo. 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 se cromatografía sobre gel de sílice acondicionado previamente en heptano, después se eluye con un gradiente lineal de 0 a 20% de acetato de etilo en heptano. Se obtienen 33 mg (50%) del producto esperado **EJ7** en forma de merengue.

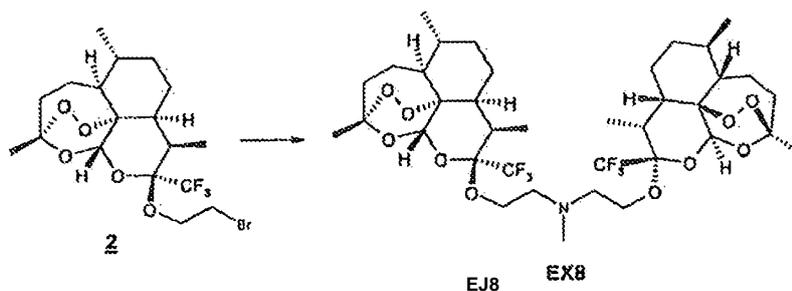
Rf = 0,20 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (9/1), (V/V)

10 ES ; m/z=891 (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 sulfóxido de dimetilo – 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); 2,36 (m, 2H); 2,54 (m, 4H); 2,84 (m, 2H); 3,62 (m, 2H) 3,85 (m, 2H) ; 5,33 (s, 2H).

15

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



20 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 yoduro 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 saturada 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.

25

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

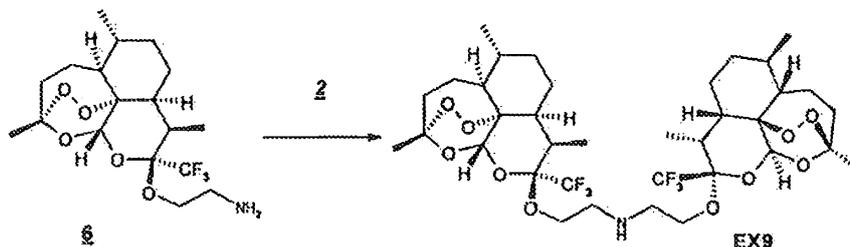
ES: m/z=788 MH⁺

30 RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (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).

35

EJ9 : 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

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 yoduro 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 bajo 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) después 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.

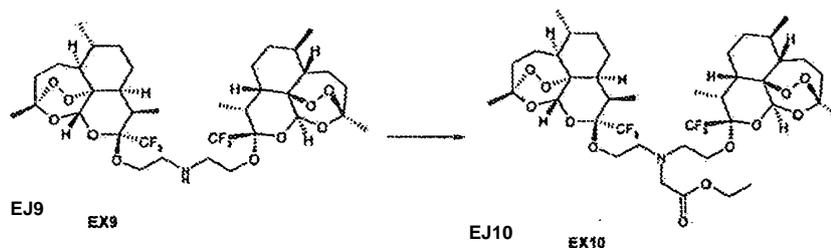
Rf = 0,16 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (8/2), (V/V)

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).

EJ10 : 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 yoduro 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 bajo 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 con 2x5 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)

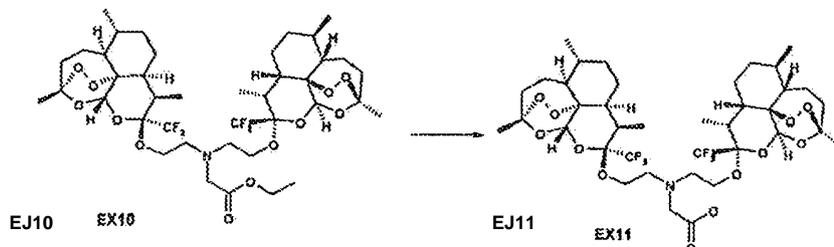
MS: ES⁺: [M+H]⁺ = 860.

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).

5 **EJ11**: 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

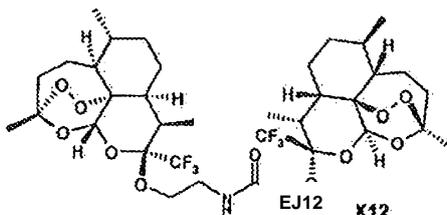


A una disolución de 10 mg (0,011 mmol) del compuesto **EJ10** en 0,5 ml de metanol a una temperatura próxima a 20°C, se añaden 59 µl (0,059 mmol) de una disolución acuosa de sosa 1N. La agitación se mantiene a la misma temperatura durante aproximadamente 6,5 horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo 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 agrupadas se secan 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 en la mezcla (diclorometano/metanol), (95/05), (V/V), se obtienen 8mg (81%) del producto esperado EJ11 en forma de un sólido incoloro. MS: ES⁻: [M+H]⁺ = 832.

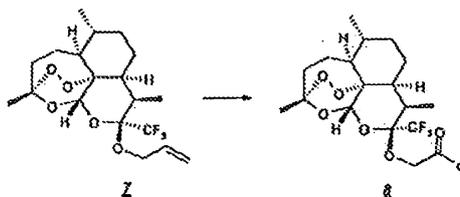
ES-: [M-H]⁻ = 830.

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



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**

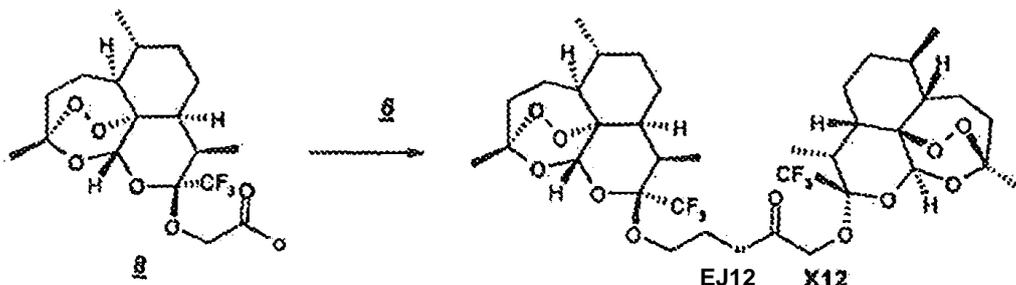


A una disolución de 100 mg (0,255 mmol) de **Z** (preparado según el documento de patente WO2003035651), en 2 mL de acetona se añaden sucesivamente a temperatura ambiente 117 mg (0,742 mmol) de permanganato de potasio, después 11 mg (0,127 mmol) de bicarbonato de sodio. A continuación se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, después 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 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.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 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**



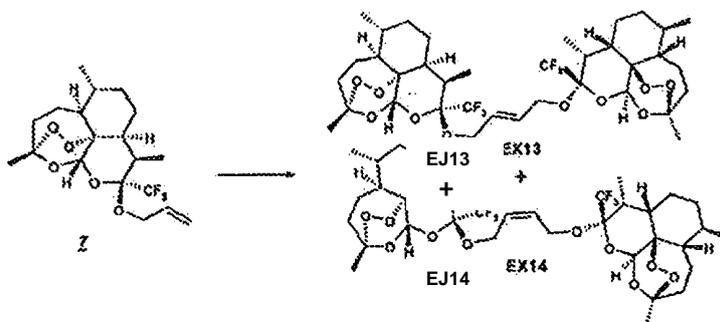
10 A una disolución de 37 mg (0,09 mmol) del compuesto **8** en 3 ml de diclorometano, en atmósfera inerte de argón a temperatura próxima a 20°C, se añaden sucesivamente 36 mg (0,27 mmol) de hidroxibenzotriazol y 52 mg (0,27 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La agitación 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.

20 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).

30 **EJ13**: (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5aS,6'R,8a'S,9'R,10'R,12'R,12a'R)-10,10'-[(2E)-but-2-eno-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];



35 Una suspensión de 200 mg (0,51 mmol) del compuesto **Z** y 43 mg (0,051 mmol) de diclororutenio de bencilideno-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 continúa 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 evapora 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:

R_f = 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.

10 ES⁻: [M+HCOOH+H]⁺ = 801.

RMN ¹H (CDCl₃, 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).

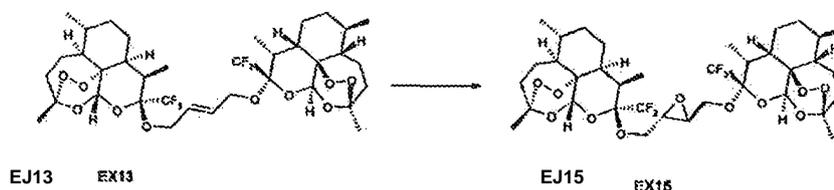
EJ14 :

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

MS: ES⁺: [M+NH₄]⁺ = 774.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 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]

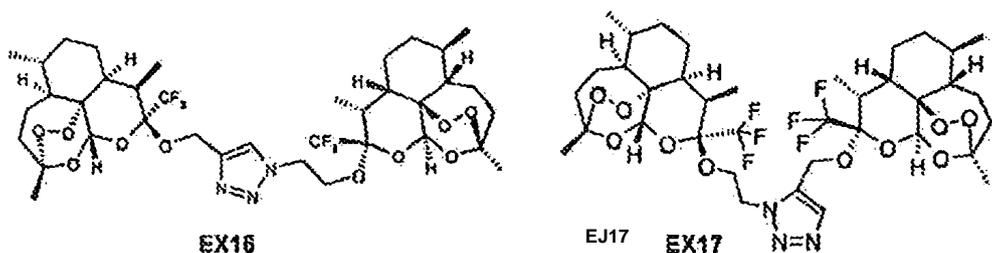


25 A una disolución de 158 mg (0,209 mmol) del compuesto **EJ13** en 2,75 mL de diclorometano, a una temperatura próxima a 20°C, se añaden 103 mg (0,417 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La agitación se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 8 horas. La mezcla de reacción se lava sucesivamente 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 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 70mg (43%) de uno de los dos isómeros trans **EJ15** en forma de cristales blancos.

30 MS: ES⁺; [M+Na]⁺ = 795.

35 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).

40 **EJ16** : (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-*j*]isocromeno, 9



5

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*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-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, se filtra 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.

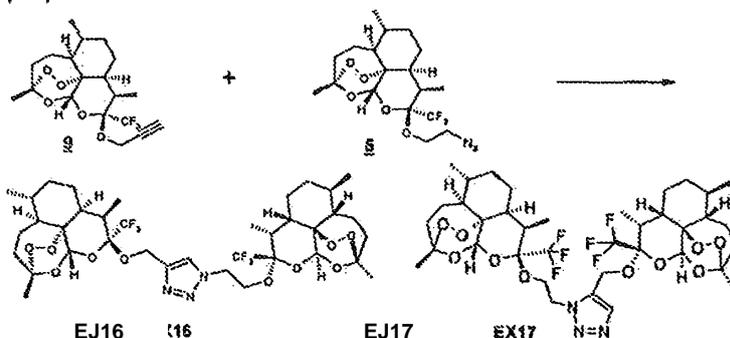
15 R_f = 0,40 en el sistema (Heptano/Acetato de etilo), (85/15), (V/V)

ES	m/z = 391	MH ⁺
	m/x=335	MH ⁺ - C ₃ H ₄ O

Espectro RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en disolvente sulfóxido de dimetilo - d₆ (DMSO-d₆) 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).

20

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 se cromatografía sobre gel de sílice

25

acondicionado previamente en diclorometano, después se eluye con un gradiente lineal de 0 a 100% de la mezcla B [(diclorometano/acetato de etilo), (96/4), (V/V)] en A (diclorometano). Se obtienen 43mg (18%) del producto esperado **EJ16** en forma de un sólido blanco y 17mg (7%) del producto esperado **EJ17** en forma de un sólido blanco.

EJ16:

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

ES	m/z = 834	MNa ⁺
	m/z = 812	MH ⁺

10 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 4,80 (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 ⁺

15 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).

20 **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), y a continuación las células se incuban a 37°C y 5% de CO₂.

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

30 Después de 96 horas, la incorporación de ¹⁴C-timidina se cuenta en un contador de centelleo líquido 1450 Microbeta Wallac Trilux. Los resultados R se expresan en cpm (cuentas por minuto) y se convierten en porcentaje de inhibición del 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 %).

35 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

Ejemplos	CI50 (nM) /HCT116
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.

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

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.

10 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 enfermedad de Crohn's, las patologías del ojo
15 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 neovasos sanguíneos), indispensable en el crecimiento tumoral, es igualmente uno de los factores esenciales de la diseminación metastásica (Oncogene, 2003 May 19;22(20):3172-9; Nat Med. 1995 Ene;1(1):27-31.).

20 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.

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

30 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.

35 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y las soluciones 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, se pueden utilizar los productos según la invención 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

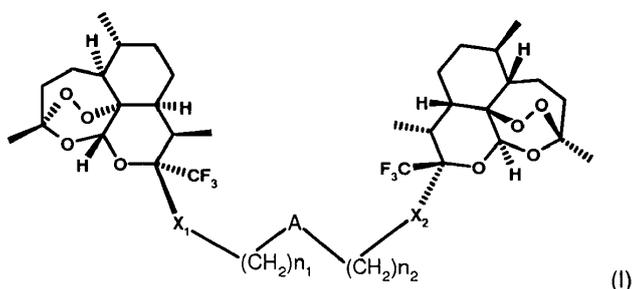
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas : tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

- 5 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:
- los agentes alquilantes y especialmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucilo busulfán, tiotepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazona y hexametilmelamina
- 10
- los derivados del platino como especialmente cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
 - agentes antibióticos como, particularmente, bleomicina, mitomicina y dactinomicina
 - agentes antimicrotubulares como principalmente vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- 15
- las antraciclinas como especialmente doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, loxantrona
 - los 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 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptomurina y 6-ioguanina
- 20
- los análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina
 - metotrexato y ácido folínico
 - enzimas y productos diversos tales como la L-asparaginasa, hidroxurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina así como las hormonas estrogénicas, androgénicas
- 25
- los agentes anti vasculares tales como los derivados de la combretastatina, por ejemplo la CA4P, las chalconas o la colchicina, por ejemplo ZD6126, y sus profármacos.
 - Inhibidores de quinasas tales como ertotinib o imatinib
 - Los agentes bioterapéuticos como los anticuerpos tales como rituximab, bevacizumab, cetuximab; trastuzumab o alemtuzumab
 - Los inhibidores del proteasoma tal como bortezomib ;
- 30 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 médico adaptará el tratamiento en función de la enfermedad a tratar.

REIVINDICACIONES

1. Producto anticancerígeno de fórmula (I) :



en la que:

- 5 a). A es un grupo divalente seleccionado de -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -N(CH₂-C(O)O-CH₂-CH₃)- o -N(CH₂-COOH)-, epóxido, alquenileno (C₁-C₆), -NHCO-, 1,2,3-triazol ;
- b). X₁ y X₂ son idénticos y son O ;
- c). n₁ y n₂ son iguales o diferentes, y tienen por valor 1, 2, 3 ó 4 ;

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

10 2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado por que n₁ y n₂ son iguales y tienen por valor 2, 3 ó 4.

3. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque A se selecciona de -NH-, -N(CH₂-C(O)O-CH₂-CH₃)- o -N(CH₂-COOH)- y por que n₁ y n₂ son iguales y tienen por valor 2.

15 4. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque A se selecciona de alquenileno(C₁-C₆) o epóxido y por que n₁ y n₂ son iguales y tienen por valor 1.

5. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque A se selecciona de -NHCO- o 1,2,3-triazol y por que n₁ y n₂ son diferentes y tienen independientemente por valor 1 ó 2.

6. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el producto está en forma

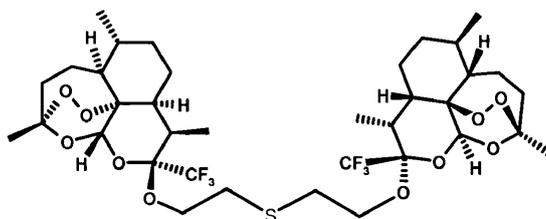
- 20 • no quiral, o
- racémica, o
- enriquecida en un estereoisómero, o
- enriquecida en un enantiómero;

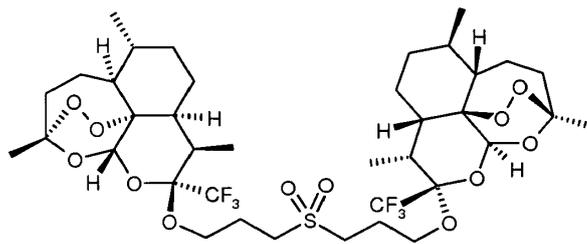
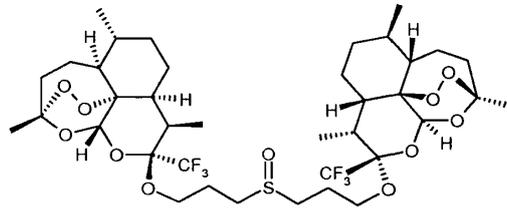
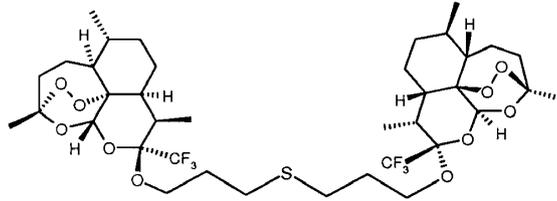
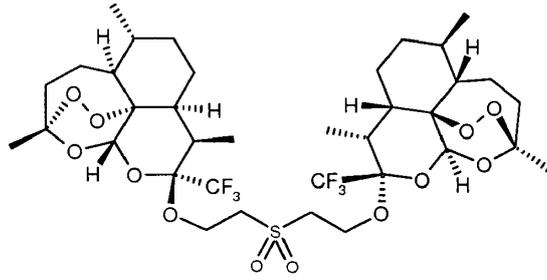
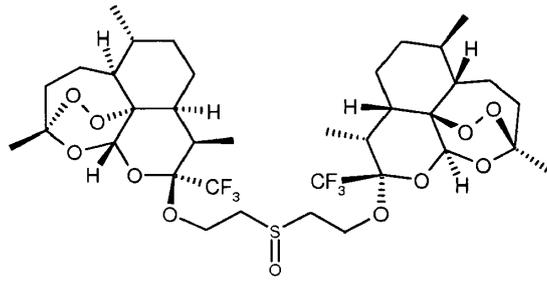
y por que está opcionalmente salificado.

25 7. Producto según la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente lista :

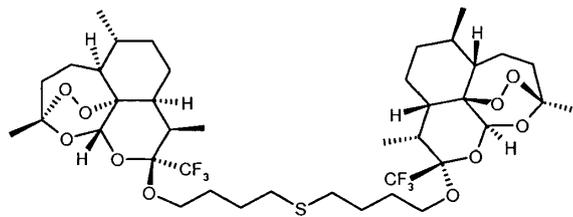
- (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'aS,9'R,10'R,12'R,12'aR)-10,10'-[tiobis(2,1-etanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepina;
- 30 • (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'aS,9'R,10'R,12'R,12'aR)-10,10'-[sulfonilbis(2,1-etanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepina;
- (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'aS,9'R,10'R,12'R,12'aR)-10,10'-[sulfonilbis(2,1-etanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepina;
- 35 • (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'aS,9'R,10'R,12'R,12'aR)-10,10'-[tiobis(3,1-propanodiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepina;

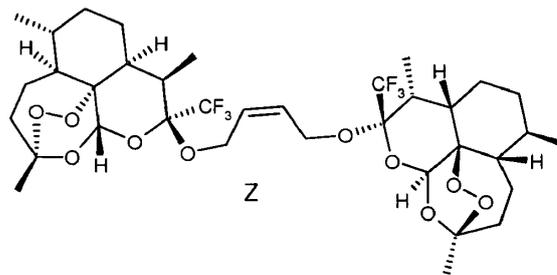
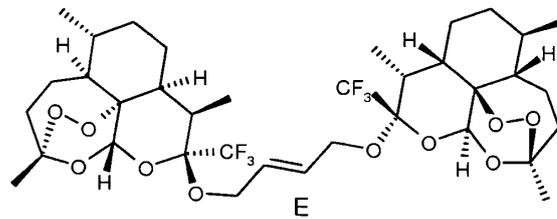
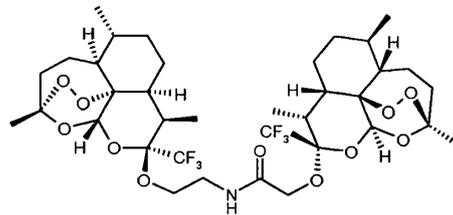
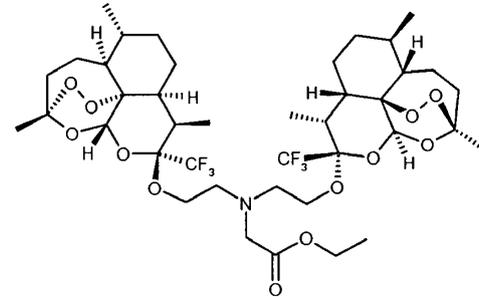
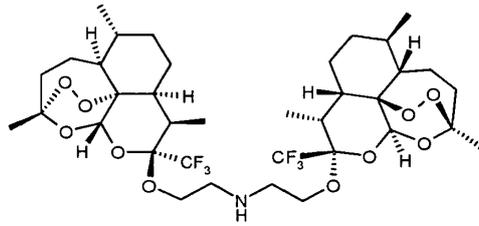
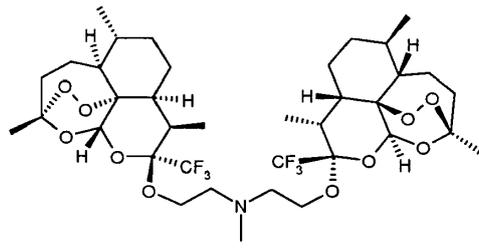
- (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'aS,9'R,10'R,12'R,12'aR)-10,10'-[sulfinilbis(3,1-propanodiiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepina;
 - 5 • (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'aS,9'R,10'R,12'R,12'aR)-10,10'-[sulfonilbis(3,1-propanodiiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepina;
 - (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'aS,9'R,10'R,12'R,12'aR)-10,10'-[tiobis(4,1-butanodiiiloxi)]bis[decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepina;
 - 10 • 2-[[{(3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10-il]oxi]-N-[2-[[{(3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-decahidro-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10-il]oxi]etil]-N-metiletanamina;
 - 15 • 2-[[{(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepino[4,3-i]isocromen-10-il]oxi]-N-(2-[[{(3S,5aS,6R,8aS,9R,10 R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepino[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]dioxepino[4,3-i]isocromen-10-il]oxi]etil)glicinato de etilo;
 - 20 • N,N-bis(2-[[{(3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-trimetil-10-(trifluorometil)decahidro-3,12-epoxi[1,2]dioxepino[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;
 - 25 • (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'aS,9'R,10'R,12'R,12'aR)-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,5'aS,6'R,8'aS,9'R,10'R,12'R,12'aR)-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];
 - 30 • (3S,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR,3'S,5'aS,6'R,8'aS,9'R, 10'R,12'R,12'aR)-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];
 - 35 • (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.
- 40 **8. Producto según la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente lista :**



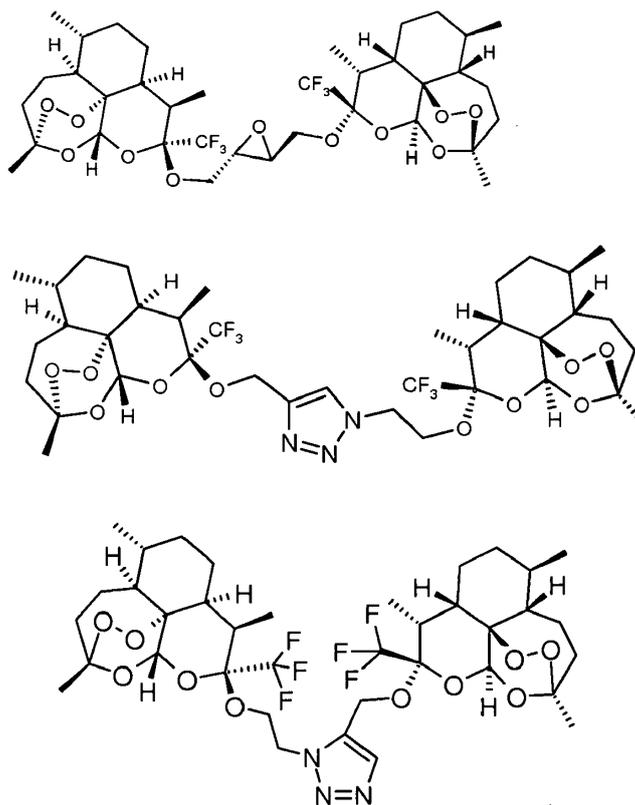


5





5



9. Producto según la reivindicación 8 caracterizado por que el producto está en forma

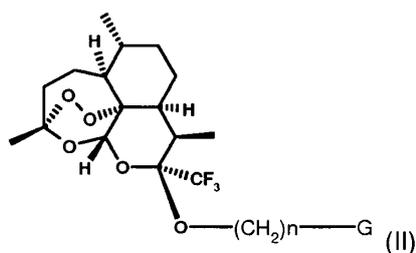
- 5
- no quiral, o
 - racémica, o
 - enriquecida en un estereoisómero, o
 - enriquecida en un enantiómero;

y por que está opcionalmente salificado.

10 **10.** Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 à 9, o una sal de adición de este producto con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato de este producto.

15 **11.** Medicación que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 à 9, o una sal de adición de este producto con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato de este producto.

12. Producto intermedio de fórmula (II) :



en la que n tiene por valor 1, 2, 3 o 4 y G representa un átomo de bromo o un grupo -N₃.