

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



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

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2007/135294 A2

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/08 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)  
C07D 211/18 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
C07D 207/09 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)  
C07D 215/08 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)  
C07D 213/54 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01)

COMMERCON, Alain [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Dé-  
partement Brevets - Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR).

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

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

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/000867

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0604735 24 mai 2006 (24.05.2006) FR

(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), eurasiatique (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).

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

(72) Inventeurs; et

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

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

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

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

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

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

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

WO 2007/135294 A2

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

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

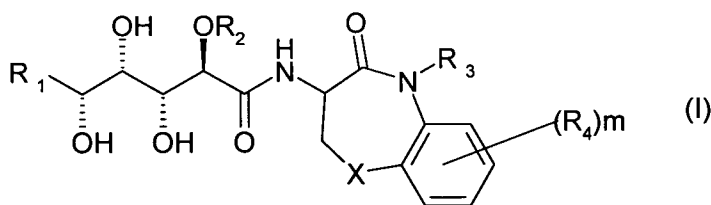
Plus particulièrement, et selon un premier aspect, l'invention concerne des 2-alcoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamide-benzothiazépines utiles comme agents anticancéreux.

Des 2-méthoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamides ont été décrits dans US  
10 6239127, US 20010044433 A1, WO 01/85697, WO 00/29382, US 4831135, EP 687673, et US 2002128474 A1. Ces documents divulguent essentiellement des analogues et dérivés de bengamide, un produit naturel isolé d'une éponge marine, *Jaspis coriacea*.

Ces mêmes produits ont été décrits dans la littérature : J. Org. Chem. (1986),  
15 51(23), 4494-7 ; J. Org. Chem. (2001), 66(5), 1733-41 ; J. Med. Chem. 2001, 44, 3692-9.

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

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

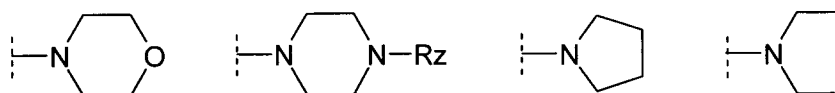


dans laquelle :

- a)  $R_1$  est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyl(C1-C12)alkyle, cycloalkyl(C2-C12)alcényle, cycloalkyl(C2-C12)alcynyle, hétérocyclyl(C1-C12)alkyle, hétérocyclyl(C2-C12)alcényle, hétérocyclyl(C2-C12)alcynyle, aryl(C1-C12)alkyle, aryl(C2-C12)alcényle, aryl(C2-C12)alcynyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C2-C12)alcényle, hétéroaryl(C2-C12)alcynyle, le groupe aryle de chaque  $R_1$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes;
- b)  $R_2$  est sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C6)alkyle, aryl(C1-C6)alkyle, hétéroaryl(C1-C6)alkyle, aryle, hétéroaryle, (C1-C6)alkylthio(C1-C6)alkyle, di(C1-C6)alkylamino(C1-C6)alkyle, aryloxy(C1-C6)alkyle, (C1-C6)alkoxy(C1-C6)alkyle ;
- c)  $R_3$  est sélectionné dans le groupe constitué par H, COO( $R_5$ ), CONH( $R_5$ ), CO( $R_5$ ), O( $R_5$ ),  $R_5$ ;
- d)  $R_4$  est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, N( $R_5$ )<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COO( $R_5$ ), CON( $R_5$ )<sub>2</sub>, NHCO( $R_5$ ), NHCOO( $R_5$ ), OCONH( $R_5$ ), O( $R_5$ ),  $R_5$ , ou bien, deux substituants  $R_4$ , liés à 2 carbones adjacents du phényl, forment ensemble un cycle choisi parmi cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs  $R_4$ .
- e)  $m$  a pour valeur 0, 1, 2, 3, ou 4 ;

f) X est choisi parmi S, SO ou SO<sub>2</sub> ;

g) R<sub>5</sub> est indépendamment choisi parmi doublet d'électrons non liant, H, (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, halogéno(C1-C12)alkyle, aryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroarylaryl(C1-C12)alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, dans lequel chaque R<sub>5</sub> est éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi OH, halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, aryl(C1-C4)alkyle, aryle, hétéroaryl(C1-C4)alkyl, hétéroaryle, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>,



10 chacun des R<sub>z</sub> est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, COO(R<sub>5</sub>), CONH(R<sub>5</sub>), CON(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, CO(R<sub>5</sub>), R<sub>5</sub>, dans lequel chaque R<sub>5</sub> est indépendamment choisi parmi (C1-C4)alkyle, halogéno(C1-C4)alkyle, aryl(C1-C4)alkyle, hétéroaryl(C1-C4)alkyle, dans lequel chaque R<sub>5</sub> est éventuellement substitué par un substituant choisi parmi OH, halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, aryl(C1-C4)alkyle, aryle, hétéroaryl(C1-C4)alkyle, hétéroaryle ;

à la condition que lorsque R<sub>1</sub> est (E) -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> est méthyle, X est S et m est 0, alors R<sub>3</sub> n'est pas un atome d'hydrogène, un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle ou un groupe -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>.

20 La présente invention a pour objet les produits de formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R<sub>1</sub> est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par (C1-C12)alkyle, (C2-C12)alcényle, (C2-C12)alcynyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle, aryl(C1-C12)alkyle, aryl(C2-C12)alcényle, aryl(C2-C12)alcynyle, hétéroaryl(C1-C12)alkyle, hétéroaryl(C2-C12)alcényle, hétéroaryl(C2-C12)alcynyle.

25 La présente invention a pour objet les produits de formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R<sub>2</sub> est sélectionné dans le groupe constitué par (C1-

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

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

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

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

Selon l'invention,  $R_2$  est préférentiellement méthyle.

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

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

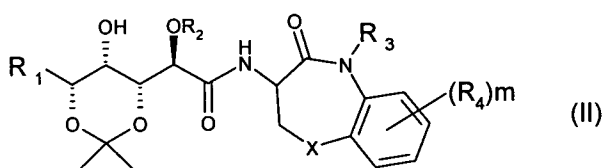
Parmi les objets de la présente invention, un sixième groupe est caractérisé en ce que  $R_4$  est indépendamment choisi parmi : F, Cl, Br, phényle, cyanophényle, trifluorométhyle, méthoxy, phénoxy ou bien 2 substituants  $R_4$ , liés à 2 carbones adjacents du phényle, forment ensemble un cycle pyrazine.

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

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

Selon un autre aspect, l'invention concerne les procédés de préparation des produits de formule générale (I) ou (I'). Les produits de formule générale (I') sont des précurseurs, éventuellement actifs, des produits de formule générale (I). Les produits de formule générale (I) sont obtenus à partir des produits de formule générale (I') par des procédés décrits ou par une ou plusieurs réactions classiques pour l'homme du métier telle que par exemple une cyclopropanation, une oxydation ou une séparation chirale. Notamment, les produits des exemples 1 et 2 sont obtenus par oxydation du produit 6 de formule générale (I').

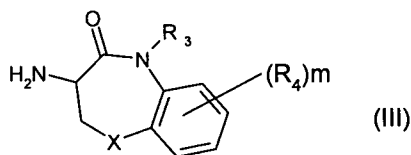
10 Les produits de formule générale (I) ou (I') peuvent être obtenus par hydrolyse d'un produit de formule générale (II) :



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

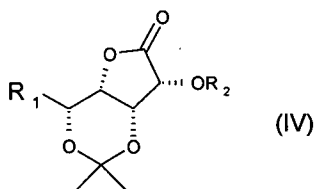
sont tels que définis précédemment.

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



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

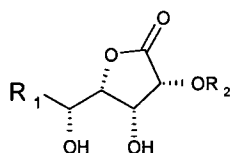
précédemment, avec un produit de formule générale (IV) :



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

précédemment.

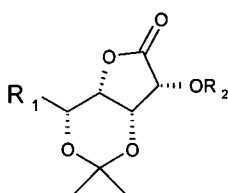
Les produits de formule générale (I) ou (I') peuvent également être obtenus par réaction d'un produit de formule générale (III) tel que défini précédemment, avec un produit de formule générale (V) :



(V)

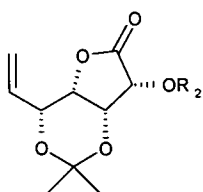
5 , dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment.

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



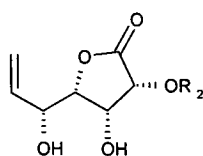
(IV)

10 , dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment. Des produits de formule générale (V) pour lesquels R<sub>1</sub> représente -CH=CH-R'<sub>1</sub> peuvent encore être obtenus par hydrolyse d'un produit de formule générale (VII) :



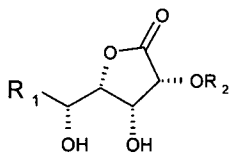
(VII)

, dans lequel R<sub>2</sub> est tel que défini précédemment, afin d'obtenir un produit de formule générale (VI) :



(VI)

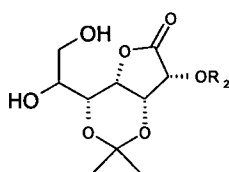
15 , dans lequel R<sub>2</sub> est tel que défini précédemment, qui subit une métathèse afin d'obtenir un produit de formule générale (V) :



(V)

, pour lesquels R<sub>1</sub> représente -CH=CH-R'<sub>1</sub> et R'<sub>1</sub> représente un groupe (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle.

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



(VIII)

, dans lequel R<sub>2</sub> est tel que défini précédemment.

Les produits de formule générale (I') et (II) tels que définis précédemment, à l'exception de ceux pour lesquels R<sub>1</sub> est (E) -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> est méthyle, X est S, m est 0, et R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe (3,5-  
10 difluoro-phényl)-méthyle ou un groupe -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, sont un objet de la présente invention.

Les produits de formule générale (III) pour lesquels X est S, R<sub>3</sub> est H, méthyle, phénylméthyle ou (3,5-difluorophényl)-méthyle et R<sub>4</sub> est F, Cl, Br, phényle, cyanophényle, trifluorométhyle, méthoxy ou phénoxy, ou bien m a  
15 pour valeur 0, à l'exception de ceux pour lesquels X est S, m est 0, et R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle et à l'exception de ceux pour lesquels X est S, R<sub>3</sub> est phénylméthyle et R<sub>4</sub> est trifluorométhyle ou méthoxy, sont un objet de la présente invention.

Les produits de formule générale (IV) et (V) pour lesquels R<sub>2</sub> est méthyle et  
20 R<sub>1</sub> est -(E) -CH=CH-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub> ou -(E) -CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> où le phényle est substitué par un atome de fluor sont un objet de la présente invention.

Les produits de formule générale (VI) pour lesquels R<sub>2</sub> est méthyle sont un objet de la présente invention. Les produits de formule générale (VII) pour lesquels R<sub>2</sub> est méthyle sont un objet de la présente invention.

Les produits selon la présente invention peuvent exister à l'état de bases, de sels d'additions avec des acides, de solvats, d'hydrates ou de prodrogues.

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

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

10 Les produits de la présente invention peuvent également être utilisés pour la fabrication d'un médicament utile pour prévenir ou traiter un état pathologique dans lequel une néovascularisation ou angiogenèse se fait de façon inappropriée c'est-à-dire dans les cancers en général et dans des cancers  
15 particuliers tels que le sarcome de Kaposi ou l'hémoangiome infantile, mais aussi dans l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite et/ou ses douleurs associées, les maladies inflammatoires de l'intestin telle que la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn's, les pathologies de l'œil telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les rétinopathies diabétiques, l'inflammation chronique, le psoriasis.

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

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

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

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

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

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

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en  
20 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  
25 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 taxoides (paclitaxel et docétaxel)
- 5
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
  - les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
  - les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- 10
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptomurine, la 6-thioguanine
  - les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
  - le méthotrexate et l'acide folinique
- 15
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
  - les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.
- 20
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine, par exemple la CA4P, des chalcones ou de la colchicine, par exemple le ZD6126, et leurs prodrogues.
  - Les inhibiteurs de kinases tels que l'ertonilib ou l'imatinib.
  - Les agents biothérapeutiques comme les anticorps tels que le rituximab, le bevacizumab, le cetuximab, le trastuzumab ou l'alemtuzumab.
- 25

- Les inhibiteurs du protéasome tel que le bortezomib.

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

### Définitions

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

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

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

25 Le terme « alcynyle » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant au moins deux insaturations portées par une paire d'atomes de carbone vicinaux, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthynyle; prop-1-ynyle; prop-2-ynyle; et but-1-ynyle sont des exemples de substituant alkynyle.

30 Le terme « aryle » fait référence à un substituant aromatique mono- ou polycyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone. Les substituants phényle,

napht-1-yle ; napht-2-yle ; anthracen-9-yl ; 1,2,3,4-tetrahydronapht-5-yle ; et 1,2,3,4-tetrahydronapht-6-yle sont des exemples de substituant aryle.

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

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

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

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

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

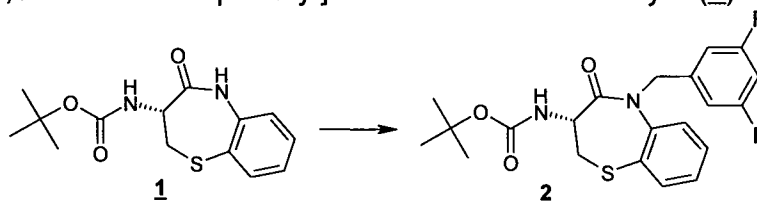
Les avantages de l'invention seront plus particulièrement illustrés par les  
30 exemples suivants :

Abréviations :

**Ac** acétate ; **Bn** benzyle ; °C degré Celsius ; **cat.** catalyseur ; **CCM** chromatographie sur couche mince ; **CCP** chromatographie sur colonne préparative ; **cm** centimètre ;  $\delta$  déplacement chimique ; **d** doublet ; **dd** doublet de doublets ; **DMF** diméthylformamide ; **DMSO-d<sup>6</sup>** diméthylsulfoxyde deutéré ; **dt** doublet de triplets ; **éq.** équivalent ; **ES+/-** électrospray (modes positif / négatif) ; **Et** éthyle ; **g** gramme ; **h** heure ; **Hz** hertz ; **IC<sub>50</sub>** constante d'inhibition à 50% d'activité ; **iPr** isopropyle ; **j.** jour ; **J** constante de couplage ; **LCMS** chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse ; **m** multiplet ; **Me** méthyle ; **mg** milligramme ; **MHz** mégahertz ; **mL** millilitre ;  **$\mu$ L** microlitre ; **mm** millimètre ;  **$\mu$ m** micromètre ; **mmol** millimole ; **mn** minute ; **N** mol.L<sup>-1</sup> ; **PF** point de fusion ; **Ph** phényle ; **ppm** parties par million ; **q** quadruplet ; **Rdt** rendement ; **Rf** rapport frontal ; **RMN <sup>1</sup>H** résonance magnétique nucléaire du proton ; **s** singulet ; **sl** singulet large ; **t** triplet ; **TA** température ambiante ; **tBu** tertibutyle ; **TFA** acide trifluoroacétique ; **THF** tétrahydrofuranne ; **t<sub>R</sub>** temps de rétention ; **U.V.** ultraviolet ; **V** volt.

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

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

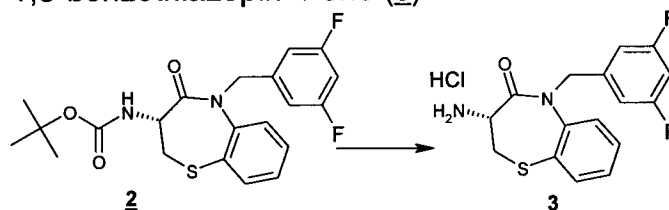


Dans un ballon de 100 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 40 mL de THF et 1,3 g de **1** (4,4 mmol), on introduit à TA 177 mg d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (4,42 mmol). On agite le milieu pendant 1h, puis ajoute 1,8 g (8,83 mmol) de bromure de 3,5-difluorobenzyl.

On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit. On ajoute 100 mL d'AcOEt, lave la phase organique avec 2 fois 100 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 3 g d'une huile jaune, qui donne après chromatographie sur une cartouche de silice (120 g) en éluant avec un mélange Heptane/AcOEt (*en gradient* : AcOEt 12 à 100%) 1,59 g de produit **2**.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,35 (s, 9H) ; 3,11 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,48 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 4,15 (m, 1H) ; 5,03 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,13 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 6,98 à 7,10 (m, 3H) ; 7,28 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,39 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,47 à 7,53 (m, 2H) ; 7,63 (d large, J = 7,5 Hz, 1H).

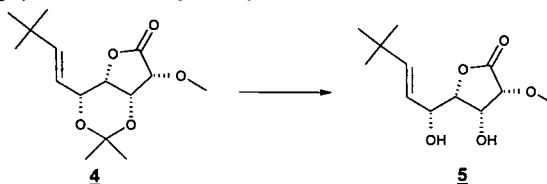
Etape 2: Préparation du chlorhydrate de (3R)-3-amino-5-(3,5-difluoro-benzyl)-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazépin-4-one (**3**)



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

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 3,25 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,75 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 3,94 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 5,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 6,97 à 7,15 (m, 3H) ; 7,33 (m, 1H) ; de 7,48 à 7,59 (m, 2H) ; 7,68 (dd, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,63 (s large, 3H).

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



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

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

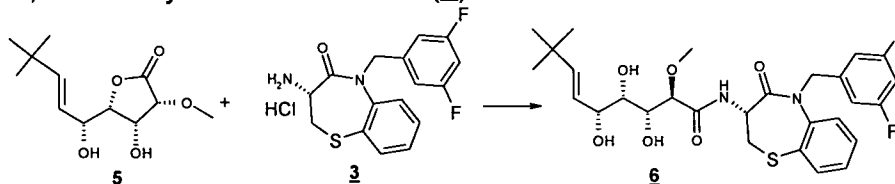
PF : 123°C.

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

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

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

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



15

On introduit successivement dans 2,0 mL de THF dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 99 mg de **5** (405  $\mu\text{mol}$ ), 362 mg de **3** (1.0 mmol), 135 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,81 mmol). On agite à TA pendant 24 h. On ajoute 3 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 3 mL d'une solution de HCl (1N), puis 5 mL d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et 3 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 300 mg d'un solide marron, qui est chromatographié sur une cartouche de silice (10g, éluant Heptane/AcOEt- *en gradient* : AcOEt 25 à 100%). On recueille 123 mg de produit attendu **6** .

20

25

ES : 565(+)=(M+H)(+); 547(+)=(M+H)(+) - $\text{H}_2\text{O}$ .

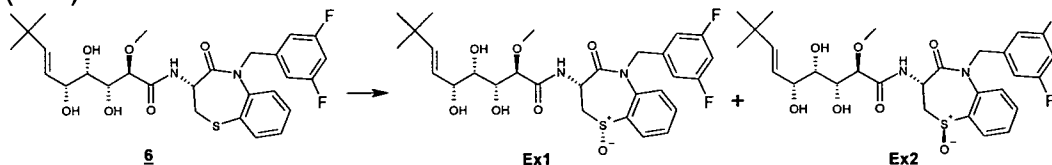
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,20 (s, 3H) ; 3,21 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; de 3,32 à 3,47 (m masqué, 1H) ; 3,48 (dd, J = 7,0 et 12,0 Hz, 1H) ; 3,50 (m partiellement masqué, 1H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,30 (m large, 2H) ; 4,45 (m, 1H) ; 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,03 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,28 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,61 (d large, J = 16,0 Hz, 1H) ; de 7,00 à 7,10 (m, 3H) ; 7,29 (m, 1H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 2H) ; 7,61 (dd, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

30

35

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

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



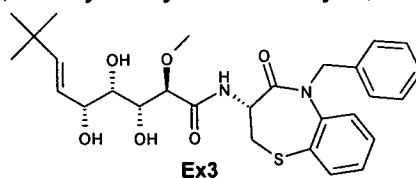
- 5 On introduit dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère  
d'argon, 100 mg de **6** (177  $\mu$ mol), 1 mL d'hexafluoro-2-propanol et 35  $\mu$ l d'eau  
oxygénée à 33%. On maintient l'agitation à TA pendant 5h. On rajoute encore  
70  $\mu$ l d'eau oxygénée, laisse le milieu pendant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

15 ES: m/z = 579 (M-H)<sup>-</sup>.

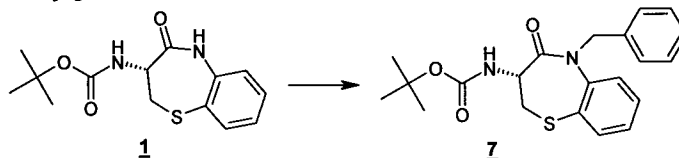
**Ex1**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,22 (s, 3H) ; de  
3,26 à 3,32 (m masqué, 1H) ; 3,38 (dd, J = 11,0 et 14,5 Hz, 1H) ; 3,52 (m,  
1H) ; 3,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,84 (dd, J = 7,5 et 14,5 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H)  
; 4,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H) ; 4,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 4,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ;  
20 4,67 (m, 1H) ; 4,75 (d, J = 16,5 Hz, 1H) ; 5,24 (d, J = 16,5 Hz, 1H) ; 5,29 (dd,  
J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,07 (tt, J = 2,0 et 9,5 Hz,  
1H) ; 7,15 (m, 2H) ; 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,63  
à 7,68 (m, 2H) ; 8,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

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

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



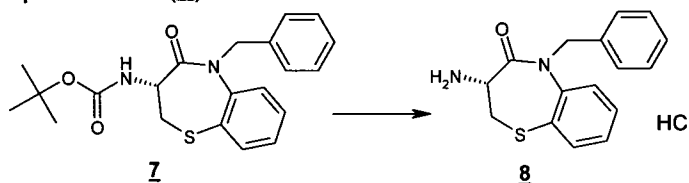
Etape 1: Préparation du (3R)-[5-benzyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-carbamate de tert-butyle (**7**)



Dans un ballon de 50 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 20 mL de THF et 315 mg de **1** (1,07 mmol), on introduit à TA 42 mg d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (1,07 mmol). On agite le milieu pendant 1h, et puis ajoute 183 mg (1,07 mmol) de bromure de benzyl. On laisse le milieu sous agitation pendant une nuit, on ajoute 30 mL d'AcOEt, lave la phase organique avec 50 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 0,4 g d'une huile translucide, qui donne après chromatographie sur une cartouche de silice (10 g) en éluant avec un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (*en gradient* : MeOH 1 à 10%) 0,28 g de produit **7**.

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

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

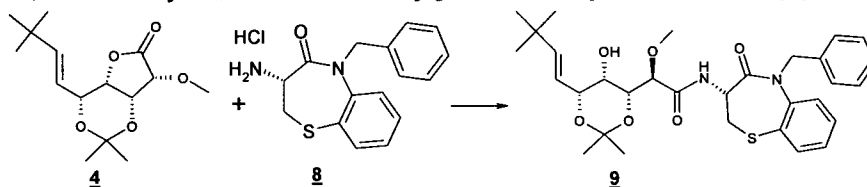


On reprend 0,28 g de **7** (0,73 mmol) dans un ballon de 50 mL et on ajoute 6 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 5 h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, et trituration avec un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et éther isopropylique, après essorage on obtient 0,24 g d'amine **8** (meringue jaune) sous forme de chlorhydrate qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

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

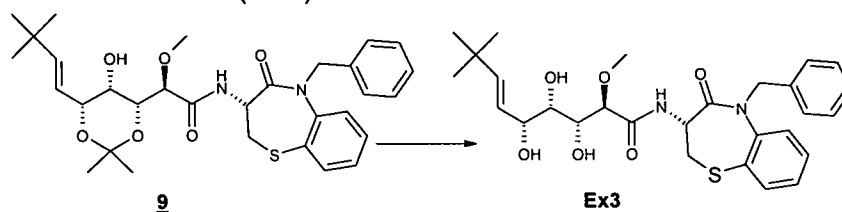
IR ( KBr): 2923; 2613; 1680; 1471; 1453; 1261; 1203; 774; 743; 698; 629 & 458 cm<sup>-1</sup>

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



- 5 On introduit successivement dans un tube Wheaton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **4** (176  $\mu$ mol), 113 mg de **8** (0,35 mmol), 73 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,44 mmol) dans 1 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24h. On ajoute 3 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 3 mL d'une solution de HCl
- 10 (1N), puis 3 mL d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et 3 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (12 g, éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - *en gradient* : *MeOH* 1 à 10%), on recueille 100 mg de produit attendu **9**.
- 15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ (ppm): 0,98 (s, 9H) ; 1,22 (s, 3H) ; 1,28 (s, 3H) ; 3,15 (t,  $J = 11,5$  Hz, 1H) ; de 3,22 à 3,34 (m masqué, 1H) ; 3,23 (s, 3H) ; 3,47 (m, 1H) ; 3,80 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H) ; 3,90 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H) ; 4,25 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H) ; 4,36 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H) ; 4,47 (m, 1H) ; 4,96 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H) ; 5,24 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H) ; 5,44 (dd,  $J = 7,0$  et 16,0 Hz, 1H) ; 5,67 (d,
- 20  $J = 16,0$  Hz, 1H) ; de 7,14 à 7,30 (m, 6H) ; 7,52 (m, 2H) ; 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H) ; 8,52 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H).

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



- Dans un ballon de 20ml, on mélange 101 mg de **9** (178  $\mu$ mol) dans 0,85 mL de THF et 1,78 mL d'acide chlorhydrique 1N, sous agitation et sous argon. L'agitation est maintenue 5 heures à TA. Puis, on refroidit la solution à 0°C.
- 30 On neutralise à pH 7,0 avec de la soude 1N. On extrait 2 fois avec 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées puis amenées à sec. On obtient 66 mg de produit brut,

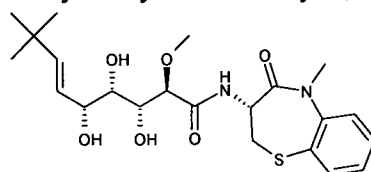
qui après purification sur une plaque de silice préparative (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 90/10) donne 16,5 mg de produit attendu **Ex3**.

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

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 0,95 (s, 9H) ; 3,17 (t partiellement  
 5 masqué,  $J = 11,5 \text{ Hz}$ , 1H) ; 3,21 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,33 (m masqué, 1H) ; de  
 3,40 à 3,53 (m, 2H) ; 3,69 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,32 (m, 2H) ;  
 4,47 (m, 1H) ; 4,54 (d large,  $J = 4,5 \text{ Hz}$ , 1H) ; 4,94 (d,  $J = 15,5 \text{ Hz}$ , 1H) ; de  
 5,25 à 5,32 (m, 2H) ; 5,61 (d,  $J = 16,0 \text{ Hz}$ , 1H) ; de 7,14 à 7,30 (m, 6H) ; de  
 7,45 à 7,54 (m, 2H) ; 7,59 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 1H) ; 8,40 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$ , 1H).

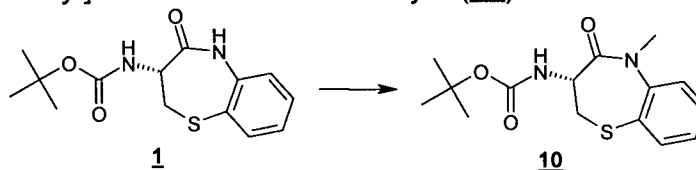
10

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



Ex4

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



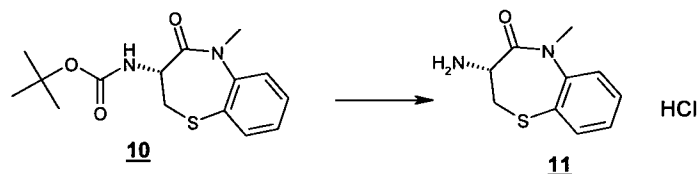
Dans un ballon de 100 mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant  
 15 mL de THF et 1,5 g de **1** (5,1 mmol), on introduit à TA 224 mg d'hydrure  
 de sodium en suspension à 60% dans l'huile (5,6 mmol). On agite le milieu  
 20 pendant 1 h, et puis ajoute 0,80 g (5,6 mmol) d'iodure de méthyle. On laisse  
 le milieu sous agitation pendant 1,5 h, on ajoute 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lave la  
 phase organique avec 2 fois 30 mL d'eau et 1 fois 30 ml d'une solution  
 saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis  
 évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (120  
 25 g) avec un mélange Heptane/AcOEt (75 / 25) donnant 1,31 g de produit **10** .  
 PF:  $118^\circ\text{C}+/- 2^\circ\text{C}$ .

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

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1,32 (s, 9H) ; 3,01 (t,  $J = 11,5 \text{ Hz}$ ,  
 1H) ; 3,29 (s, 3H) ; 3,41 (dd  $J = 7,0$  et  $11,5 \text{ Hz}$ , 1H) ; 4,07 (m, 1H) 7,25 (d ,  $J =$   
 30 9,0 Hz, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,57 (m, 2H) ; 7,63 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 1H) .

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

20

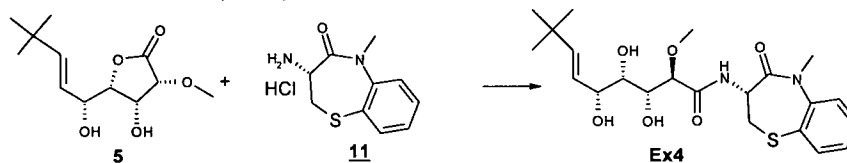


On reprend 1,01 g de **10** (3,28 mmol) dans un ballon de 100 mL et on ajoute 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite le milieu pendant 2 h à TA sous argon. Après évaporation du solvant, trituration avec l'éther, et essorage, on obtient 0,83 g d'amine **11** (poudre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

IE:  $m/z = 208 M^+$ .

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

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



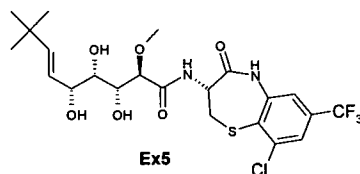
On introduit successivement dans un ballon de 30 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 293 mg de **5** (1,2 mmol), 441 mg de **11** (1,8 mmol), 399 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (2,4 mmol) dans 10 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 94 h. On ajoute 20 mL de  $CH_2Cl_2$  au milieu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

ES :  $m/z = 451 (M-H)^-$ .

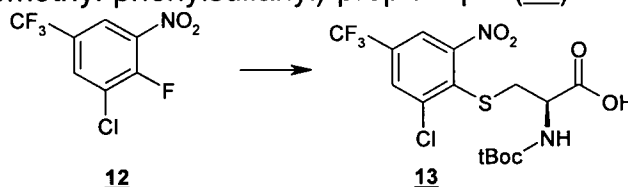
IR (KBr): 3396; 2958; 1659; 1585; 1517; 1475; 1394; 1110; 975 & 766  $cm^{-1}$

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

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



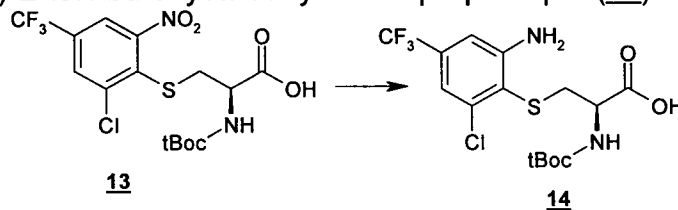
5 Etape 1: Préparation de l'acide (2R)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(2-chloro-6-nitro-4-trifluorométhyl-phenylsulfanyl)-propionique (**13**)



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

15 Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées à sec. On obtient 2,0 g de produit attendu **13** (huile jaune) qui est utilisé directement pour le stade suivant.

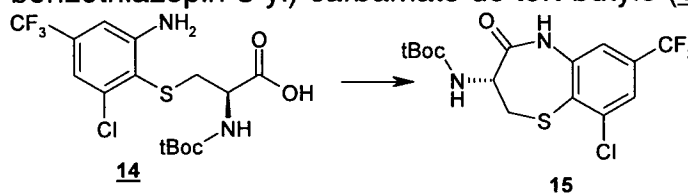
20 Etape 2: Préparation de l'acide (2R)-(2-amino-6-chloro-4-trifluorométhyl-phenylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionique (**14**)



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

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

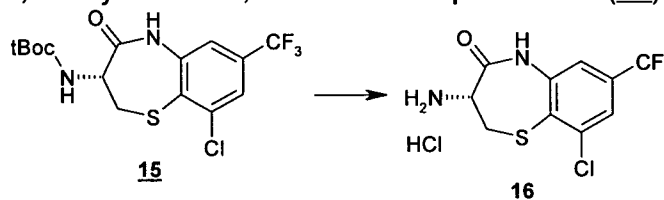
Etape 3: Préparation du ((3R)-9-chloro-4-oxo-7-trifluorométhyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**15**)



Dans un tricol de 500 mL contenant 1,35 g de **14** (3,3 mmol), 50 mL de  
 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 0,325 g de TEA (3,3 mmol), on introduit, à 0°C, une solution  
 d'EDCI (0,624, 3,3 mmol, chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-  
 éthylcarbodiimide) et 1-hydroxybenzotriazole (0,44g, 3,3 mmol) dans 200 mL  
 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On laisse le milieu réactionnel revenir à TA, agite pendant 24 h.  
 On lave le milieu avec 2 fois 200 mL d'eau. La phase organique est séchée  
 10 sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée au sec. Le brut est chromatographié sur une  
 cartouche de silice (70 g) avec éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (*gradient* : MeOH 0 à  
 5%). On obtient 0,44 g de produit attendu **15** (meringue beige).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,34 (s, 9H) ; 3,24 (t, J = 11,5 Hz,  
 1H) ; 3,58 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 4,12 (m, 1H) ; 7,34 (d, J = 8,0 Hz,  
 15 1H) ; 7,43 (s large, 1H) ; 7,84 (s large, 1H) ; 10,3 (s, 1H) .

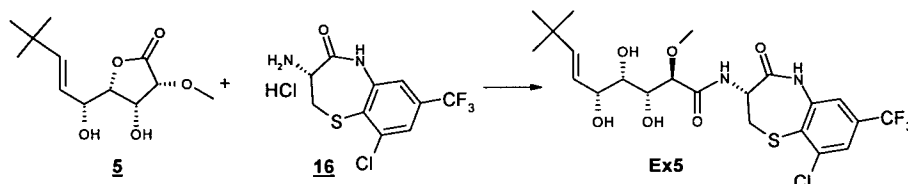
Etape 4: Préparation de chlorhydrate de (3R)-3-amino-9-chloro-7-trifluorométhyl-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazépin-4-one (**16**)



20 Dans un ballon de 25 mL contenant 582 mg de **15** (1,47 mmol), on ajoute 11  
 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite  
 pendant 4 h à TA sous argon. Un précipité blanc se forme, qui est essoré,  
 lavé avec 3 mL de dioxane puis 5 mL d'éther isopropylique. On obtient ainsi  
 450 mg d'amine **16** sous forme de chlorhydrate.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 3,39 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,79 (dd, J  
 = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 4,18 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 7,43 (d, J = 2,0 Hz,  
 1H) ; 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,57 (s large, 3H) ; 10,9 (s, 1H).

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

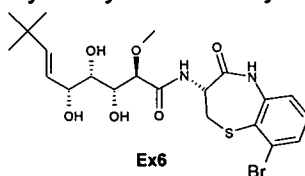


On introduit successivement dans un ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 210 mg de **5** (0,43 mmol), 287 mg de **16** (0,86 mmol), 179 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,1 mmol) dans 2,5 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 10 mL d'acétate d'éthyle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

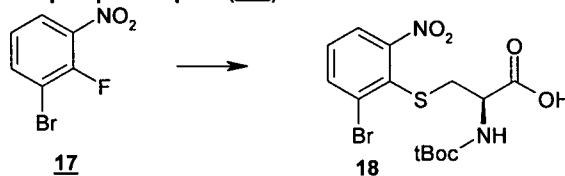
ES : m/z = 539 (M-H)<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,19 (s, 3H) ; de 3,27 à 3,38 (m masqué, 2H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,58 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 3,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 4,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 4,45 (m, 1H) ; 4,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,28 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 10,45 (s, 1H).

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



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

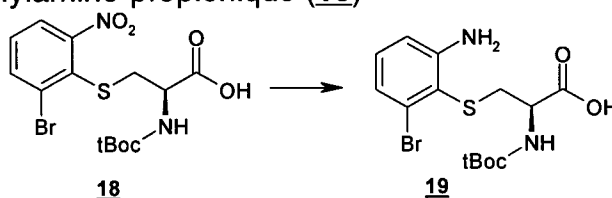


Dans un tricol contenant 3,02 g de L-Boc-Cys-OH (13,6 mmol), 24 mL d'eau et 3,31 g de NaHCO<sub>3</sub> (39,4 mmol), on introduit goutte à goutte une solution de **17** (3,0 g, 13,6 mmol) dans 28,5 mL d'éthanol. On porte le milieu au reflux pendant 2 h, puis évapore l'éthanol. On lave ensuite la phase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

d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et enfin évaporées à sec. On obtient 5,92 g de produit attendu **18** qui est utilisé directement pour le stade suite.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,36 (s, 9H) ; 3,12 (dd, J = 9,5 et 13,0 Hz, 1H) ; 3,32 (dd, J = 4,5 et 13,0 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,90 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,05 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 12,7 (m étalé, 1H).

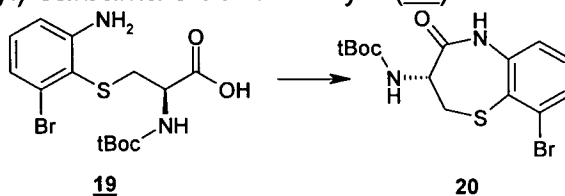
Etape 2: Préparation de l'acide (3R)-3-(2-amino-6-bromo-phenylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionique (**19**)



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

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,37 (s, 9H) ; 2,92 (dd, J = 9,5 et 13,0 Hz, 1H) ; 3,02 (dd, J = 4,5 et 13,0 Hz, 1H) ; 3,95 (m, 1H) ; 6,72 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,83 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,96 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,22 (m masqué, 1H) ; 12,75 (m étalé, 1H).

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

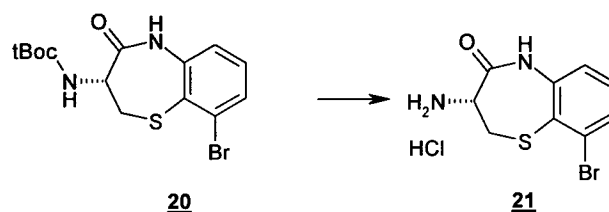


Dans un tricol de 500 mL contenant 5,02 g de **19** (12,8 mmol), 150 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 1,30 g de TEA (12,8 mmol), on introduit, à 0°C, une solution d'EDCI (2,46, 12,8 mmol, chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide) et 1-hydroxybenzotriazole (1,73 g, 12,8 mmol) dans 65 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On laisse revenir à TA le milieu réactionnel et poursuit l'agitation pendant 24 h. On lave le milieu avec 2 fois 500 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (300 g) avec éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (*en gradient* : MeOH 0 à 5%). On obtient 2,91 g de produit attendu **20** (meringue beige).

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

5

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



10

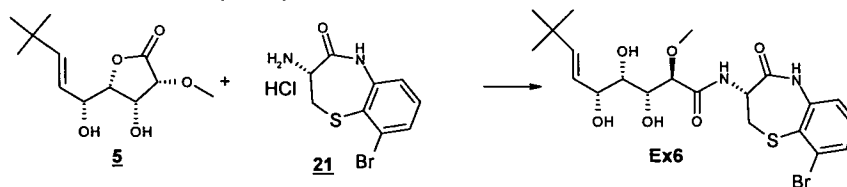
Dans un ballon de 25 mL contenant 500 mg de **20** (1,34 mmol), on ajoute 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite durant 4 h à TA sous argon. Un précipité blanc se forme, qui est essoré, lavé avec 3 mL de dioxane, puis 5 mL d'éther isopropylique. On obtient ainsi 386 mg d'amine **21** (solide beige) sous forme de chlorhydrate.

15

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 3,29 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,78 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 3,96 (m, 1H) ; 7,19 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,64 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,53 (s large, 3H) ; 10,75 (s, 1H).

20

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



25

On introduit successivement dans un ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 80 mg de **5** (327  $\mu\text{mol}$ ), 101 mg de **21** (327  $\mu\text{mol}$ ), 163 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,98 mmol) dans 2,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 5 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 5 mL d'une solution de HCl (1N), 5 mL d'une solution saturé de  $\text{NaHCO}_3$ , et 5 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (5 g,

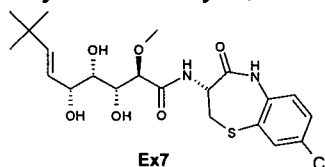
30

éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH en gradient : MeOH 1 à 10%. On recueille 95 mg de produit attendu **Ex6**.

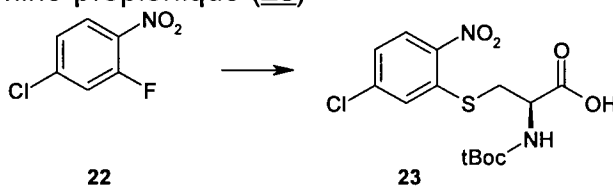
ES : m/z = 515 (M-H)<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 0,96 (s, 9H) ; de 3,17 à 3,32 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,20 (s, 3H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,53 (dd partiellement masqué, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 3,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 4,38 (m, 1H) ; 4,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,29 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,18 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,61 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 10,3 (s, 1H).

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



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

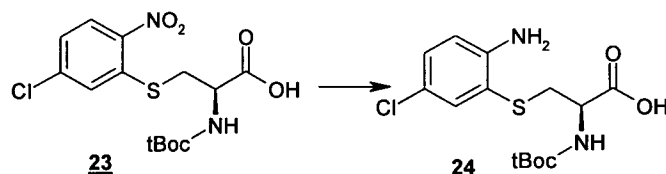


Dans un tricol contenant 1,26 g de L-Boc-Cys-OH (5,70 mmol), 10 mL d'eau et 1,38 g de NaHCO<sub>3</sub> (16,5 mmol), on introduit goutte à goutte une solution de **22** (1,0 g, 5,7 mmol) dans 12 mL d'éthanol. On porte le milieu au reflux pendant 6 h. On évapore l'éthanol. On lave ensuite la phase aqueuse avec 30 mL d'éther, une fois la phase étherée décantée, on acidifie la phase aqueuse jusqu'à pH2-3 avec du HCl (1N) puis on extrait avec 2 fois 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées à sec. On obtient 2,1 g de produit attendu **23** (meringue jaune) qui est utilisé pour le stade suivant.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,35 (s, 9H) ; 3,24 (dd, J = 10,0 et 13,5 Hz, 1H) ; 3,59 (dd, J = 4,0 et 13,5 Hz, 1H) ; 4,13 (m, 1H) ; 7,29 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,48 (dd, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 13,0 (m étalé, 1H).

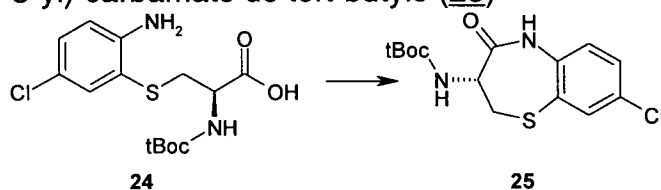
Etape 2: Préparation de l'acide (3R)-3-(2-amino-4-chloro-phenylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionique (**24**)

27



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

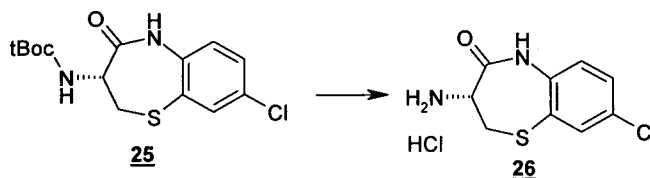
- 15 Etape 3: Préparation du (3R)-8-chloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl)-carbamate de tert-butyle (**25**)



- Dans un ballon de 100 mL contenant 1,62 g de **24** (4,67 mmol) et 30 mL de DMF, on ajoute 2,07 g d'hexafluorure de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium (4,67 mmol) et 1,96 g de NaHCO<sub>3</sub>. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 h à TA. On ajoute 70 mL d'AcOEt, lave en suite avec 50 mL de HCl (1N), 50 mL d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> et 50 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (40 g) avec éluant Heptane/AcOEt (*en gradient AcOEt*: 12 à 50 %). On obtient 1,14 g de produit attendu **25** (meringue jaune pâle).
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,33 (s, 9H) ; 3,10 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,54 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 4,08 (m, 1H) ; 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,51 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ;
- 30 10,1 (s, 1H).

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

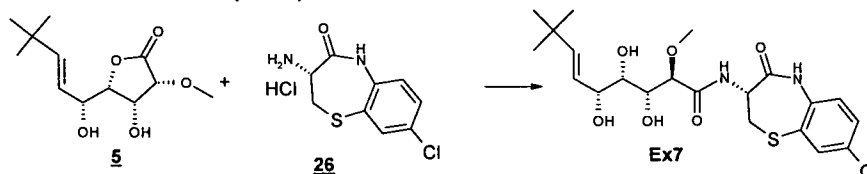
28



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

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 3,26 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,81 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 3,97 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,55 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,55 (s large, 3H) ; 10,65 (s, 1H).

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

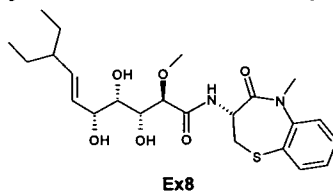


15 On introduit successivement dans un ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 87 mg de **5** (352 μmol), 187 mg de **26** (704 μmol), 146 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,88 mmol) dans 2,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 5 mL d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel. On lave successivement avec 5 mL d'une solution de HCl (1N), 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> et 5 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (25 g, éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : *en gradient MeOH* : 1 à 10%). On recueille 70 mg de produit attendu **Ex7**.

ES : m/z = 495 MNa<sup>+</sup> ; m/z = 473 M H<sup>+</sup>.

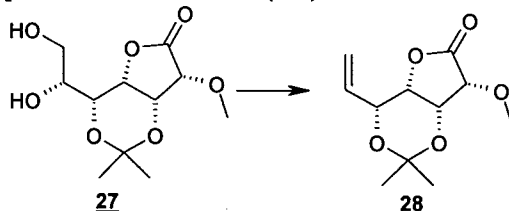
30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 0,96 (s, 9H) ; 3,18 (t partiellement masqué, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,21 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,34 (m masqué, 1H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,56 (dd, J = 7,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 3,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; 4,29 (m large, 2H) ; 4,41 (m, 1H) ; 4,53 (m large, 1H) ; 5,28 (dd, J = 7,0 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,52 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,24 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 10,2 (s, 1H).

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



Ex8

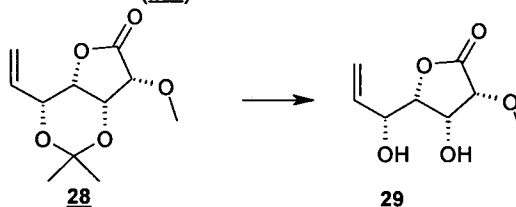
Etape 1: Préparation du (4R,4aS,7R,7aR)-7-méthoxy-2,2-diméthyl-4-vinyl-tetrahydro-furo[3,2-d]-1,3-dioxin-6-one (**28**)



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

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

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



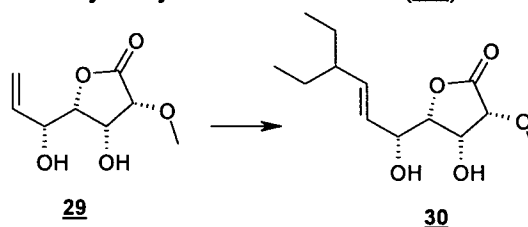
Dans un ballon de 100 mL contenant 1,0 g de **28** (4,38 mmol), 10 mL d'eau et 14 mL de THF, on ajoute à 0°C goutte à goutte 10 mL de TFA. On laisse le milieu revenir à TA et agite pendant 1 nuit. On concentre ensuite le milieu à pression réduite à TA et ajoute 50 mL d'eau, congèle et lyophilise. Le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

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

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

20

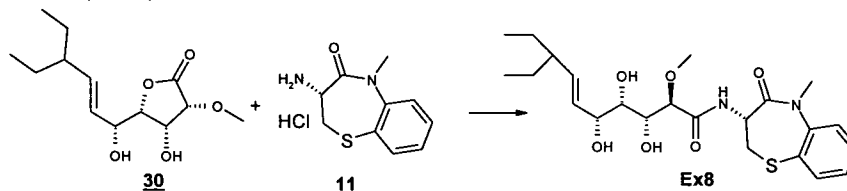
Etape 3: Préparation du ((3R,4R,5S)-5-((2E)-(1R)-4-éthyl-1-hydroxy-héx-2-ényl)-4-hydroxy-3-méthoxy-dihydro-furan-2-one (**30**)



Dans un vial de 5 mL, on ajoute 100 mg de **29** (0,53 mmol), 0,52g de 3-éthyl-1-pentène (5,3 mmol), 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et 90 mg de catalyseur de Grubbs 2<sup>o</sup> génération ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{PRu}$ , PM 848,98, 0,11 mmol). La solution rouge brique capsulée est chauffée pendant 10 minutes à 60 °C au micro-ondes (Smithsynthesizer, 300 Watt). On évapore le solvant, le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (25 g) en éluant avec un mélange Heptane/AcOEt (55/45). On obtient 54 mg de produit attendu **30** (solide marron).

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

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

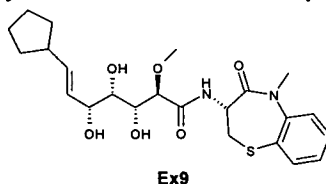


- 10 On introduit successivement dans un ballon de 30 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **30** (0,19 mmol), 71 mg de **11** (0,29 mmol), 64 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,39 mmol) dans 2,0 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 96 h. On ajoute 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl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

ES : m/z = 465 (M-H)<sup>-</sup>.

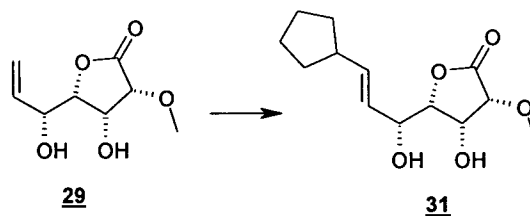
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm) : 0,75 à 0,82 (m, 6H) ; 1,10 à 1,37 (m, 4H) ; 1,70 (m, 1H) ; 3,06 (t, J = 11,5 Hz, 1H) ; 3,20 (s, 3H) ; 3,25 à 3,3 (m, 4H) ; 3,44 (dd, J = 7,0 et 11, 5 Hz, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 4,41 (m,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

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



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

32

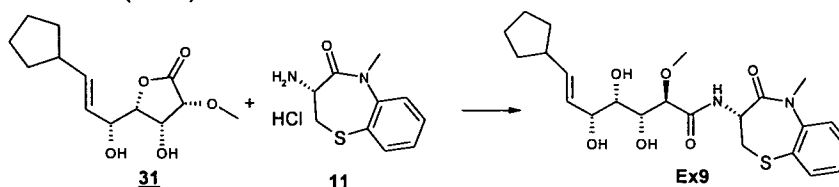


Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 726  $\mu$ L (5,3 mmol) de vinylcyclopentane puis 90,2 mg (106  $\mu$ mol) de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60  C au micro-ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-M ( luant : Hept/AcOEt 40/60). Le produit **31** (76,3 mg, R<sub>f</sub> = 0.35 dans les conditions d'élution utilis es) est obtenu sous forme d'un solide marron.

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

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

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

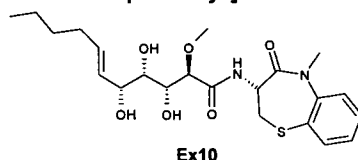


Dans un monocol de 30 mL, introduire 60 mg (234  $\mu$ mol) de **31**, 68,7 mg (281  $\mu$ mol) de **11**, 58,3 mg (351  $\mu$ mol) de 2-éthylhexanoate de sodium dans 2,5 mL de THF. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 1 semaine. La solution est ensuite reprise avec 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis lav e avec 4 mL d'HCl 0,5 N puis 4 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite par 2\*5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis filtr es. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-M ( luant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Isopropanol 97/3). Le produit **Ex9** (91,7 mg, R<sub>f</sub> = 0.25 dans les conditions d'élution utilis es) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

30 MS : m/z = 929 [2M+H]<sup>+</sup>, 465 [M+H]<sup>+</sup>, 447 [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>, 429 [(M-2H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 8.24 (d, 1H, J=8 Hz), 7.67 (d, 1H, J=8Hz), 7.57 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 5.57 (dd, 1H, J=6.5 Hz et 15 Hz), 5.34 (dd, 1H, J=6.5 Hz et 15 Hz), 4.53 (d, 1H, J=4.5 Hz), 4.41 (m, 1H), 4.33 (d, 1H,

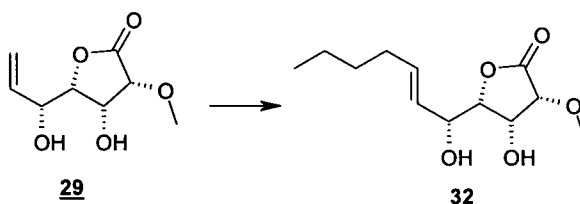
J=4.5 Hz), 4.30 (d, 1H, J=5 Hz), 3.91 (m, 1H), 3.66 (d, 1H, J=8 Hz), 3.47 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (t, 1H, J=12 Hz), 2.38 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.22 (m, 2H).

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



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

10



Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 665 μL (5,3 mmol) d'hexène-1 puis 90,2 mg (106 μmol) de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C au micro-

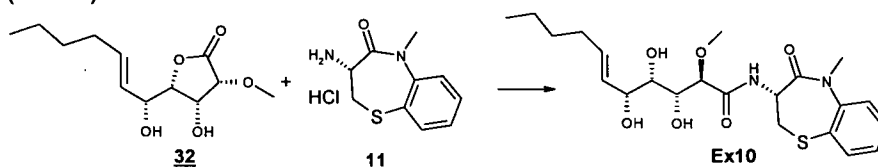
15 ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-S (éluant : Hept/AcOEt 40/60). Le produit **32** (57,3 mg, R<sub>f</sub> = 0.29 dans les conditions d'éluion utilisées) est obtenu sous forme d'un solide beige.

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

20

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

25



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

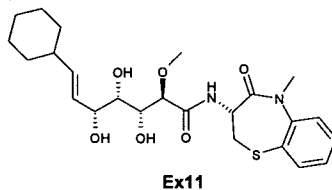
30

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

MS : m/z (ES<sup>+</sup>) = 926 [2M+Na]<sup>+</sup>, 474 [M+Na]<sup>+</sup>, 453 [M+H]<sup>+</sup>, 435 [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) = 8.24 (d, 1H, J=8 Hz), 7.66 (d, 1H, J=8Hz), 7.56 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.36 (dd, 1H, J=7.5 Hz et 16 Hz), 4.52 (d, 1H, J=4 Hz), 4.40 (m, 1H), 4.31 (d, 1H, J=4.5 Hz), 4.28 (d, 1H, J=5 Hz), 3.91 (m, 1H), 3.65 (d, 1H, J=8 Hz), 3.48 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06 (t, 1H, J=12 Hz), 1.95 (m, 2H), 1.26 (m, 4H), 0.86 (t, 3H, J=7.5 Hz)

15

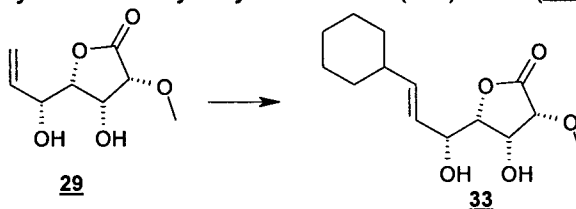
**Ex11:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclohexyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide



Ex11

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

20



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

25

MS : m/z (ES<sup>+</sup>) = 293 [M+Na]<sup>+</sup>

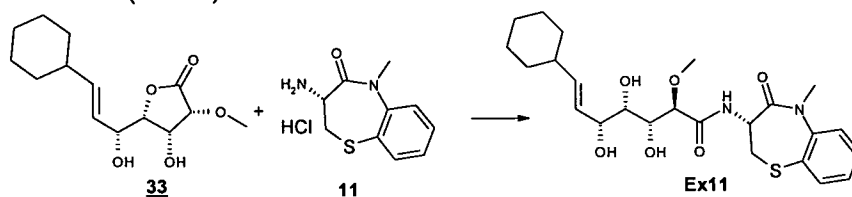
30

(ES<sup>-</sup>) = 315 [(M+HCOOH)-H]<sup>-</sup>, 269 [M-H]<sup>-</sup>

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

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

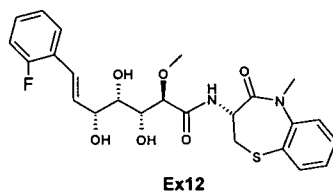
Etape 2: Préparation du (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclohexyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide (**Ex11**)



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

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

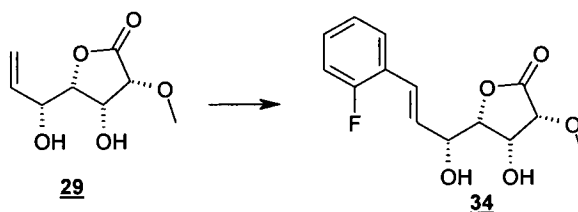
**Ex12:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-fluorophényl)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-énamide



30

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

36



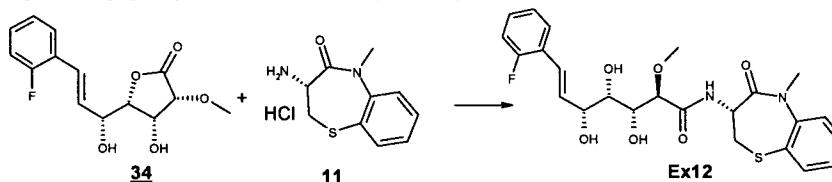
Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 633 μL (5,3 mmol) de 2-fluorostyrène puis 90,2 mg (106 μmol) de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C au micro-ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous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

MS : m/z (ES<sup>+</sup>) = 265 [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>

(ES<sup>-</sup>) = 327 [(M+HCOOH)-H]<sup>-</sup>, 281 [M-H]<sup>-</sup>

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) = 7.61 (t, 1H, J=9 Hz), 7.31 (m, 1H), 7.19 (t, 2H, J=9 Hz), 6.89 (d, 1H, J=16.1 Hz), 6.50 (dd, 1H, J=4.9 Hz et 16.1 Hz), 5.55 (d, 2H, J=5.5 Hz), 4.49 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (d, 1H, J=4.3 Hz), 4.09 (dd, 1H, J=2.8 Hz et 8.3 Hz), 3.43 (s, 3H)

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



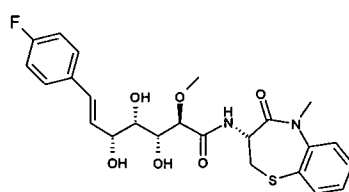
Dans un monocol de 30 mL, introduire 60 mg (212 μmol) de **34**, 62,4 mg (255 μmol) de **11**, 53 mg (319 μmol) de 2-éthylhexanoate de sodium dans 2,5 mL de THF. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 6 jours. La solution est ensuite reprise avec 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl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

MS : m/z (ES<sup>+</sup>) = 491 [M+H]<sup>+</sup>, 473 [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>

(ES<sup>-</sup>) = 535 [(M+HCOOH)-H]<sup>-</sup>, 489 [M-H]<sup>-</sup>

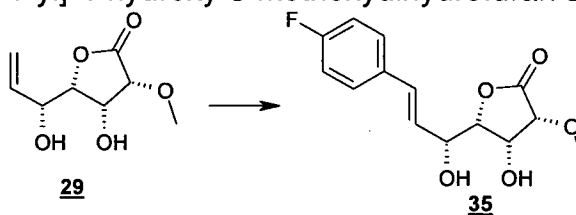
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) = 8.27 (d, 1H, J=8 Hz), 7.65 (d, 1H, J=8Hz), 7.54 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.65 (d, 1H, J=16 Hz), 6.38 (dd, 1H, J=6 Hz et 16 Hz), 4.95 (d, 1H, J=4 Hz), 4.55 (d, 1H, J=6 Hz), 4.47 (d, 1H, J=6.5 Hz), 4.41 (m, 1H), 4.18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

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



Ex13

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



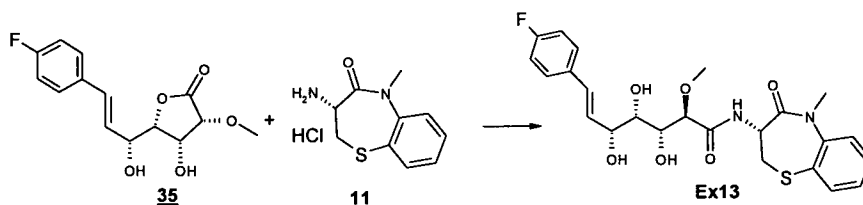
Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 636  $\mu\text{L}$  (5,3 mmol) de 4-fluorostyrène puis 90,2 mg (106  $\mu\text{mol}$ ) de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C au micro-ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 25-M (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / Iso-propanol 9/1). Le produit **35** (99,2 mg, Rf = 0.15 dans les conditions d'éluion utilisées) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

MS : m/z (%) = 282 [ $\text{MH}^+$ ], 152 (100)

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

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

38



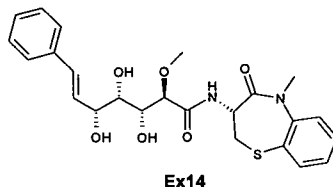
Dans un monocol de 30 mL, introduire 90 mg (319  $\mu\text{mol}$ ) de **35**, 93,6 mg (383  $\mu\text{mol}$ ) de **11**, 127,2 mg (765  $\mu\text{mol}$ ) de 2-éthylhexanoate de sodium dans 4 mL de THF. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 28 heures. La solution est ensuite reprise avec 6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis lavée avec 5 mL d'HCl 0,5 N puis 5 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite par 2\*5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-M (éluant : Hept/AcOEt 15/85). Le produit **Ex13** (55,5 mg, Rf = 0.17 dans les conditions d'éluion utilisées) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

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

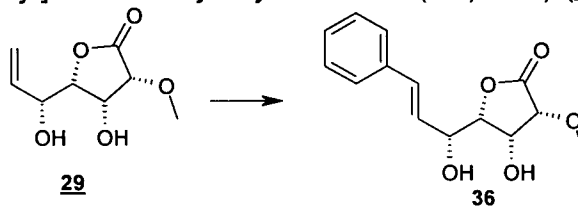
( $\text{ES}^-$ ) = 535 [( $\text{M}+\text{HCOOH}$ )- $\text{H}$ ] $^-$ , 489 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$

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

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



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



Dans un vial de 5 mL, introduire 100 mg (0,53 mmol) **29**, 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 615  $\mu\text{L}$  (5,3 mmol) de styrène puis 90,2 mg (106  $\mu\text{mol}$ ) de catalyseur de

Grubbs de seconde génération. Chauffer la solution 10 min à 60 °C au micro-ondes. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 25-M (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ Iso-propanol 98/2). Le produit **36** (79,6 mg, R<sub>f</sub> = 0.24 dans les conditions

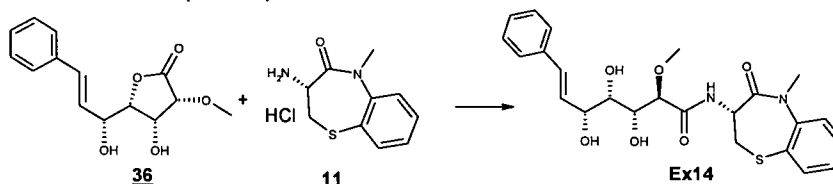
5 d'éluion utilisées) est obtenu sous forme d'un solide marron.

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

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) = 7.45 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.35 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.25 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.77 (d, 1H, J=16 Hz), 5.88 (dd, 1H, J=5.5 Hz et 16 Hz), 5.54 (d, 1H, J=3 Hz), 5.46 (d, 1H, J=5 Hz), 4.48 (m, 1H), 4.42

10 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, J=4 Hz), 4.09 (dd, 1H, J=3 Hz et 9 Hz), 3.41 (s, 3H)

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



15

Dans un monocol de 20 mL, introduire 70 mg (265 μmol) de **36**, 77,8 mg (318 μmol) de **11**, 106 mg (636 μmol) de 2-éthylhexanoate de sodium dans 4 mL de THF. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 43 heures. La solution est ensuite reprise avec 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis

20

lavée avec 2\*5 mL d'HCl 0,5 N puis 5 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite par 2\*5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice Biotage 12-S (éluant : Hept/AcOEt 15/85). Le produit **Ex14** (62,4 mg, R<sub>f</sub> = 0.3 dans les conditions d'éluion utilisées) est obtenu sous forme d'un

25

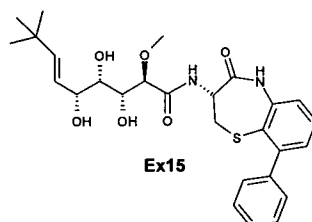
MS : m/z (ES<sup>+</sup>) = 495 [M+Na]<sup>+</sup>, 473 [M+H]<sup>+</sup>

(ES<sup>+</sup>) = 517 [(M+HCOOH)-H]<sup>+</sup>, 471 [M-H]<sup>+</sup>

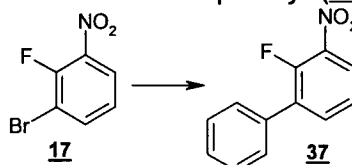
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) = 8.26 (d, 1H, J=8 Hz), 7.65 (d, 1H, J=8Hz), 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, 2H, J= 6.5 Hz), 7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.53 (d, 1H, J=16 Hz), 6.25 (dd, 1H, J=6 Hz et 16 Hz), 5.34 (d, 1H, J=4.5 Hz), 4.48 (d, 1H, J=6 Hz), 4.44 (d, 1H, J=6.5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

35

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



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

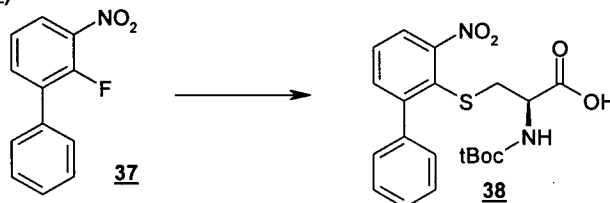


Dans un ballon de 50mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 10  
 5 mL d'eau, 3 mL de dioxane et 500 mg de **17** (2,273 mmol), on introduit 277  
 mg d'acide phenylboronique (2,273 mmol), 46,41 mg de chlorure de 1,1'-  
 bis(diphénylphosphino)ferrocene palladium (C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>4</sub>FeP<sub>2</sub>Pd, PM 816,65,  
 0,057 mmol) et 2,96 g de carbonate de Césium (9,09 mmol). On chauffe à  
 100°C le milieu sous agitation pendant 3 h.. On ajoute ensuite 20 ml d'AcOEt  
 10 et lave avec 2 fois 20 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>,  
 filtrée et évaporé à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de  
 silice (30 g) en éluant avec Heptane/AcOEt (*en gradient AcOEt : 10 à 50%*).  
 On recueille 360 mg de produit attendu **37** (Huile Jaune).

EI : 217<sup>+</sup>.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): De 7,45 à 7,63 (m, 6H) ; 7,91 (dt, J =  
 2,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 8,14 (dt, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H).

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



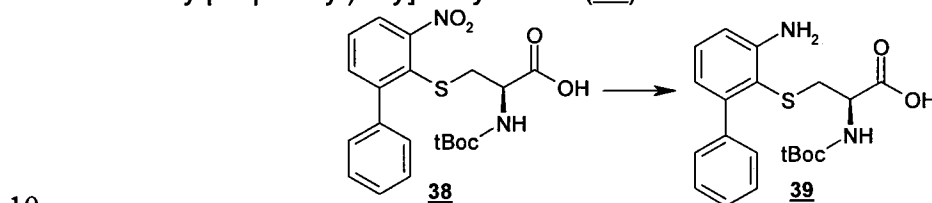
20

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

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

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

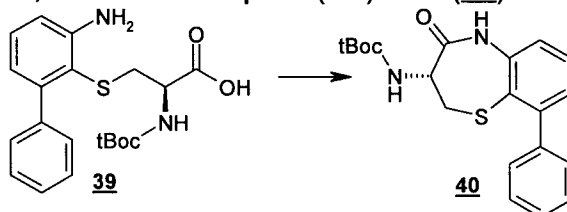
Etape 3: Préparation de S-(3-aminobiphényl-2-yl)-N-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-L-cystéine (**39**)



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

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

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

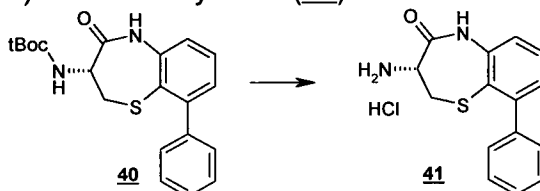


25 Dans un tricol de 25 mL contenant 580 mg de **39** (1,493 mmol), 7 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,269 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (289,4 mg, 1,774 mmol), et 10 minute après, 0,201 ml de TEA (1,43 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 20 ml d'AcOEt, puis lave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

30

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

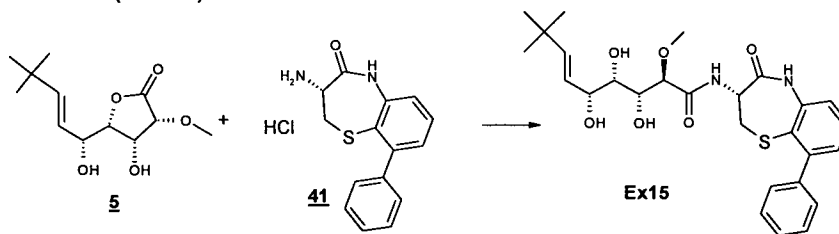
- 5 Etape 4: Préparation du (3*R*)-3-amino-9-phényl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one chlorhydrate (**41**)



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

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

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



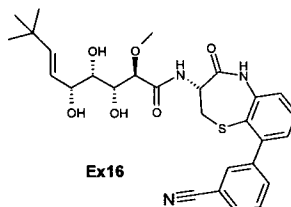
- 25 On introduit successivement dans un ballon de 25 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **5** (409  $\mu\text{mol}$ ), 151 mg de **41** (491  $\mu\text{mol}$ ), 102 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,61 mmol) dans 2,3 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On concentre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

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

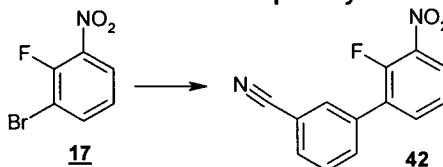
- 30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 0,96 (s, 9H) ; 3,10 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,22 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; de 3,40 à 3,55 (m, 2H) ; 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,29 (m, 2H) ; 4,54 (m, 2H) ; 5,30 (dd, J = 7,0 et

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

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



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



10

Dans un ballon de 50mL, sous agitation et atmosphère d'argon, contenant 10 mL d'eau, 3 mL de dioxane et 500 mg de **17** (2,273 mmol), on introduit 334 mg d'acide 3-cyano-phenylboronique (2,273 mmol), 46,41 mg de chlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene palladium (C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>4</sub>FeP<sub>2</sub>Pd, PM 816,65, 0,057 mmol) et 2,96 g de carbonate de Césium (9,09 mmol). On chauffe à 100°C le milieu sous agitation pendant 3 h.. On ajoute ensuite 20 ml d'AcOEt et lave avec 2 fois 20 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (30 g) en éluant avec Heptane/AcOEt (*en gradient AcOEt : 10 à 50%*). On recueille 230 mg de produit attendu **42** (solide blanc).

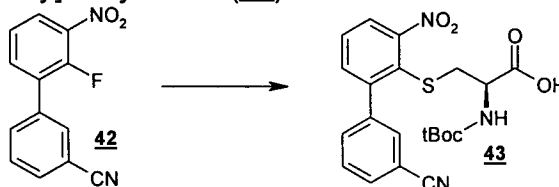
15

20

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,93 à 8,04 (m, 3H) ; 8,12 (s large, 1H) ; 8,22 (dt, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H).

25

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



30

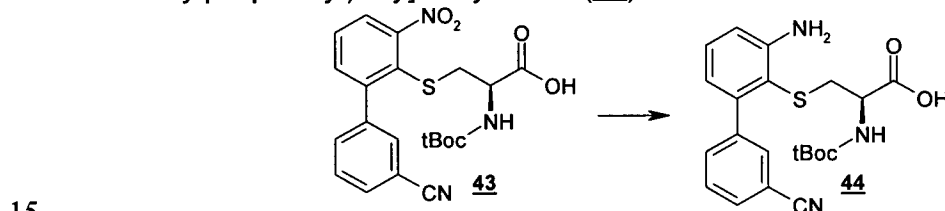
Dans un tricol de 25 mL contenant 210 mg de L-Boc-Cys-OH (0,950 mmol), 2,5 mL d'eau et 231 mg de NaHCO<sub>3</sub> (2,746 mmol), on introduit goutte à

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

5 pH2-3 avec du HCl (1N), et extrait 2 fois avec 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et enfin évaporées à sec. On obtient 0.41 g de produit brut **43** qui est utilisé directement pour le stade suivant.

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

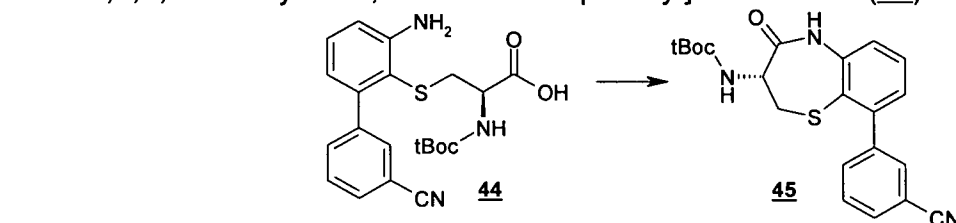
Etape 3: Préparation de S-(3-amino-3'-cyanobiphényl-2-yl)-N-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]-L-cystéine (**44**)



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

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

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

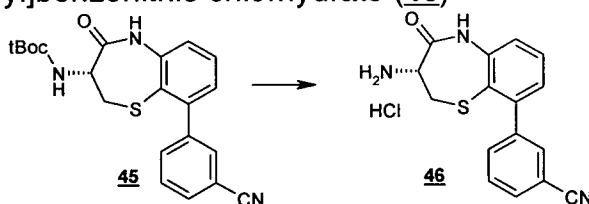


Dans un tricol de 25 mL contenant 350 mg de **41** (0,846 mmol), 4,1 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,153 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (0,164 mg, 1,01 mmol), et 10 minute après, 0,114 ml de TEA (0,811 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 20 ml d'AcoEt, puis lave avec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

filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (15 g) avec un éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (*en gradient MeOH : 0 à 3%*). On obtient 139 mg de produit attendu **45** (solide jaune orangé).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 1,34 (s, 9H) ; 3,02 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,54 (dd, J = 7,5 et 12,0 Hz, 1H) ; 4,21 (m, 1H) ; de 7,19 à 7,30 (m, 3H) ; 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,79 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,83 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,98 (s large, 1H) ; 10,05 (s, 1H).

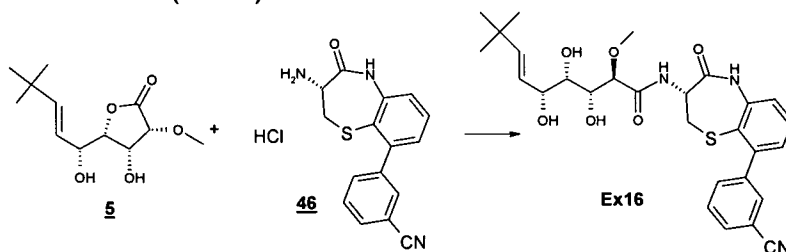
10 Etape 4: Préparation du 3-[(3*R*)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-9-yl]benzonitrile chlorhydrate (**46**)



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

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 3,19 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,68 (dd, J = 7,5 et 12,0 Hz, 1H) ; 4,15 (dd, J = 7,5 et 12,0 Hz, 1H) ; 7,25 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,32 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,77 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,89 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,92 (s large, 1H) ; 8,31 (s large, 3H) ; 10,7 (s, 1H).

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



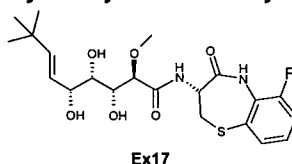
30 On introduit successivement dans un tube Wheatton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 55 mg de **5** (225 μmol), 74,7 mg de **46** (225 μmol), 74 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,44 mmol) dans 1,3 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 48 h. On concentre le milieu réactionnel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

éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH *en gradient* : MeOH 1 à 10%). On recueille 100 mg de produit attendu **Ex16** (solide blanc).

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

10

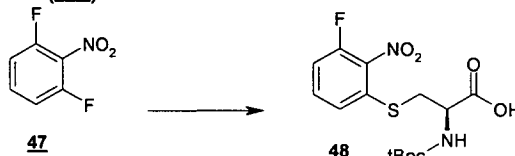
**Ex17:** (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-8,8-diméthylnon-6-énamide



Ex17

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

15



Dans un tricol de 50 mL contenant 2,78 g de L-Boc-Cys-OH (12,57 mmol), 22 mL d'eau et 3,05 g de NaHCO<sub>3</sub> (36,33 mmol), on introduit une solution de 2,6-difluoro-nitrobenzène **47** (2,0 g, 12,57 mmol) dans 26 mL d'éthanol. On laisse le milieu réactionnel à TA pendant 1 nuit, puis porte le milieu à 75°C pendant 1h. On évapore l'éthanol, lave ensuite la phase aqueuse avec 20 mL d'éther, une fois la phase étherée décantée, on amène la phase aqueuse jusqu'à pH2-3 avec du HCl (1N), et extrait 2 fois avec 25 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et enfin évaporées à sec. On obtient 1,29 g de produit brut **48** (huile jaune) qui est utilisé directement pour le stade suivant.

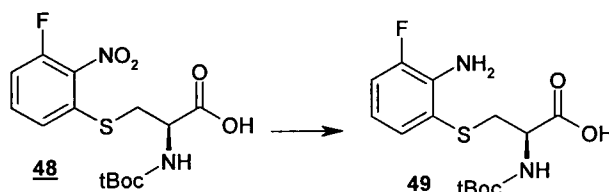
20

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

30

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

47

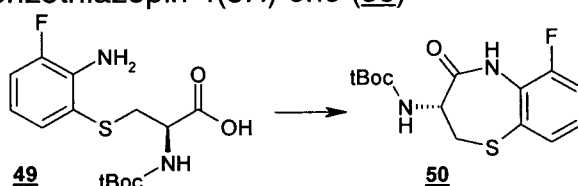


Dans un autoclave contenant 790 mg de **48** (2,192 mmol), 79 mg de Pd/C (10%) et 20 mL d'éthanol, on hydrogène sous 7 bars pendant 10 h à 20°C. Après filtration du catalyseur sur célite, on évapore le solvant et obtient 670 mg de produit attendu **49** (huile jaune) qui est utilisé directement pour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

ES :  $m/z = 329$  (M-H<sup>+</sup>)

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

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

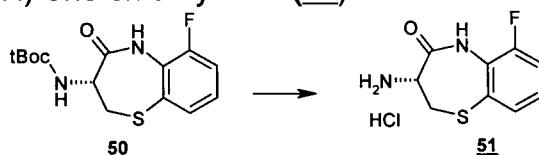


Dans un tricol de 25 mL contenant 670 mg de **49** (2,028 mmol), 10 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,366 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (0,393 mg, 2,41 mmol), et 10 minute après, 0,273 ml de TEA (1,943 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 30 ml d'AcOEt, puis lave avec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

ES :  $m/z = 311$  (M-H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ (ppm): 1,33 (s, 9H) ; 3,09 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,52 (dd, J = 8,0 et 12,0 Hz, 1H) ; 4,09 (m, 1H) ; 7,27 (m, 2H) ; 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,96 (s, 1H).

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

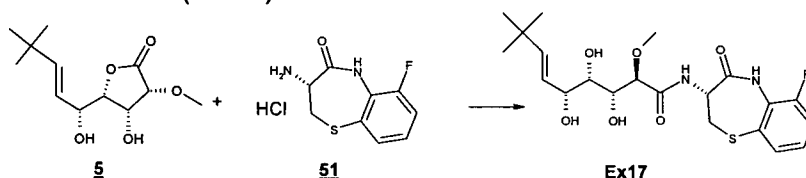


30

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

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

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

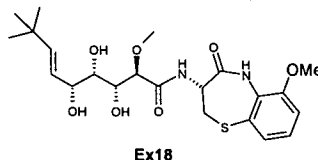


15 On introduit successivement dans un tube Wheatton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **5** (204 μmol), 51 mg de **51** (204 μmol), 69 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,42 mmol) dans 1,2 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 48 h. On concentre le milieu réactionnel à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

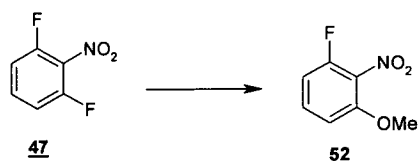
20 ES : m/z = 457 (MH<sup>+</sup>)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 0,96 (s, 9H) ; 3,18 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; de 3,45 à 3,59 (m, 2H) ; 3,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,29 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 5,29 (dd, J = 7,5 et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 7,29 (m, 1H) ; 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 10,1 (s, 1H).

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

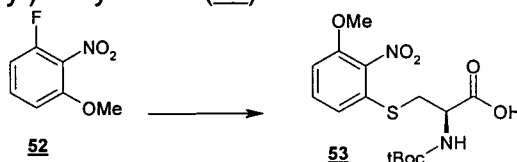


Etape 1: Préparation de 1-fluoro-3-méthoxy-2-nitrobenzène (**52**)



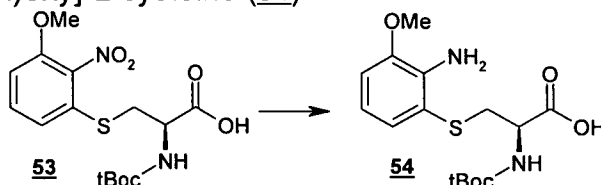
- Dans un tricol de 100 mL contenant 10ml de THF et 0,255 mL de MeOH, on ajoute 252 mg de d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile (6,29 mmol). On agite à TA pendant 1h, et on introduit une solution de 2,6-
- 5 difluoro-nitrobenzène **47** (1,0 g, 6,29 mmol) dans 10 mL de THF. On laisse le milieu réactionnel à TA pendant 16h. On ajoute 10 ml d'AcOEt, et lave 2 fois avec 20 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et enfin évaporée à sec. On obtient 0,93 g de produit **52** (solide crème)
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 3,95 (s, 3H) ; 7,15 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,21 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,65 (dt, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) .

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



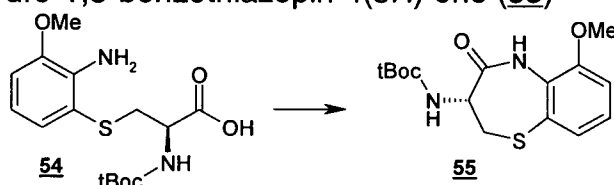
- 15 Dans un tricol de 100 mL contenant 1,422 g de L-Boc-Cys-OH (6,428 mmol), 13 mL d'eau et 1,561 g de NaHCO<sub>3</sub> (18,58 mmol), on introduit une solution de **52** (1,1 g, 6,428 mmol) dans 17 mL d'éthanol. On chauffe le milieu à 100°C pendant 6h. On évapore l'éthanol, lave ensuite la phase aqueuse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

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



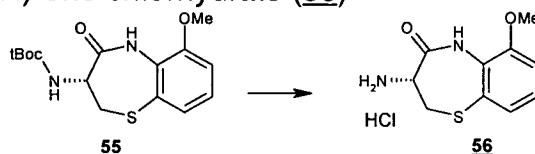
Dans un autoclave contenant 2,43 g de **53** (6,53 mmol), 285 mg de Pd/C (10%) et 174 mL de méthanol, on hydrogène sous 5 bars pendant 10 h à 20°C. Après filtration du catalyseur sur célite, on évapore le solvant et obtient 1,8 g de produit attendu **54** (huile marron) qui est utilisé directement pour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

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



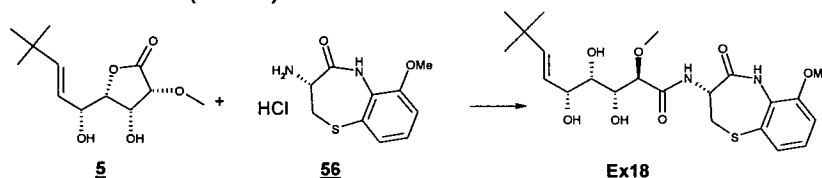
Dans un tricol de 100 mL contenant 1,80 g de **54** (5,26 mmol), 25 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,948 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (1,019 g, 6,245 mmol), et 10 minute après, 0,708 ml de TEA (5,04 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 50 ml d'AcOEt, puis lave avec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

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



Dans un ballon de 100 mL contenant 450 mg de **55** (1,387 mmol), on ajoute 10,4 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On agite durant 3 h à TA sous argon. Un précipité blanc se forme, qui est essoré, lavé avec 3 mL de dioxane, puis 5 mL d'éther isopropylique. On obtient ainsi 259 mg d'amine **56** (solide crème) sous forme de chlorhydrate.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 3,19 (t, J = 12,0 Hz, 1H) ; 3,71 (m, 1H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,83 (m, 1H) ; de 7,17 à 7,30 (m, 3H) ; 8,39 (s, 3H) ; 10,05 (s, 1H).

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

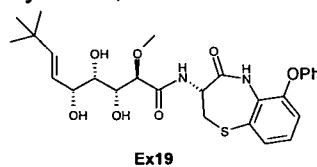


- 5 On introduit successivement dans un tube Wheatton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 100 mg de **5** (409  $\mu$ mol), 107 mg de **56** (409  $\mu$ mol), 170 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (1,02 mmol) dans 2 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On concentre le milieu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

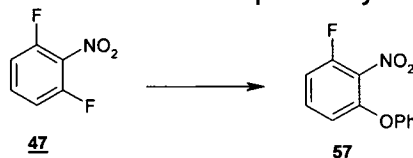
ES :  $m/z = 467$  ( $M-H^+$ )

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

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



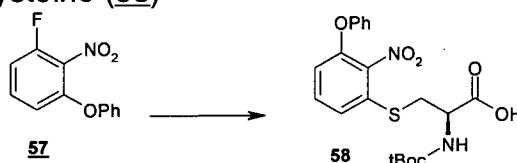
Etape 1: Préparation de 1-fluoro-2-nitro-3-phénoxybenzène (**57**)



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

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

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



Dans un tricol de 25 mL contenant 0,693 g de L-Boc-Cys-OH (3,13 mmol), 6,3 mL d'eau et 0,76 g de  $\text{NaHCO}_3$  (9,05 mmol), on introduit une solution de **57** (0,73 g, 3,13 mmol) dans 8 mL d'éthanol. On chauffe le milieu à 75°C pendant 6h. On évapore l'éthanol, ajoute 10 ml d'eau distillée, lave ensuite 2 fois la phase aqueuse avec 10 mL d'éther, une fois la phase étherée déca-

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

1545

1550

1555

1560

1565

1570

1575

1580

1585

1590

1595

1600

1605

1610

1615

1620

1625

1630

1635

1640

1645

1650

1655

1660

1665

1670

1675

1680

1685

1690

1695

1700

1705

1710

1715

1720

1725

1730

1735

1740

1745

1750

1755

1760

1765

1770

1775

1780

1785

1790

1795

1800

1805

1810

1815

1820

1825

1830

1835

1840

1845

1850

1855

1860

1865

1870

1875

1880

1885

1890

1895

1900

1905

1910

1915

1920

1925

1930

1935

1940

1945

1950

1955

1960

1965

1970

1975

1980

1985

1990

1995

2000

2005

2010

2015

2020

2025

2030

2035

2040

2045

2050

2055

2060

2065

2070

2075

2080

2085

2090

2095

2100

2105

2110

2115

2120

2125

2130

2135

2140

2145

2150

2155

2160

2165

2170

2175

2180

2185

2190

2195

2200

2205

2210

2215

2220

2225

2230

2235

2240

2245

2250

2255

2260

2265

2270

2275

2280

2285

2290

2295

2300

2305

2310

2315

2320

2325

2330

2335

2340

2345

2350

2355

2360

2365

2370

2375

2380

2385

2390

2395

2400

2405

2410

2415

2420

2425

2430

2435

2440

2445

2450

2455

2460

2465

2470

2475

2480

2485

2490

2495

2500

2505

2510

2515

2520

2525

2530

2535

2540

2545

2550

2555

2560

2565

2570

2575

2580

2585

2590

2595

2600

2605

2610

2615

2620

2625

2630

2635

2640

2645

2650

2655

2660

2665

2670

2675

2680

2685

2690

2695

2700

2705

2710

2715

2720

2725

2730

2735

2740

2745

2750

2755

2760

2765

2770

2775

2780

2785

2790

2795

2800

2805

2810

2815

2820

2825

2830

2835

2840

2845

2850

2855

2860

2865

2870

2875

2880

2885

2890

2895

2900

2905

2910

2915

2920

2925

2930

2935

2940

2945

2950

2955

2960

2965

2970

2975

2980

2985

2990

2995

3000

3005

3010

3015

3020

3025

3030

3035

3040

3045

3050

3055

3060

3065

3070

3075

3080

3085

3090

3095

3100

3105

3110

3115

3120

3125

3130

3135

3140

3145

3150

3155

3160

3165

3170

3175

3180

3185

3190

3195

3200

3205

3210

3215

3220

3225

3230

3235

3240

3245

3250

3255

3260

3265

3270

3275

3280

3285

3290

3295

3300

3305

3310

3315

3320

3325

3330

3335

3340

3345

3350

3355

3360

3365

3370

3375

3380

3385

3390

3395

3400

3405

3410

3415

3420

3425

3430

3435

3440

3445

3450

3455

3460

3465

3470

3475

3480

3485

3490

3495

3500

3505

3510

3515

3520

3525

3530

3535

3540

3545

3550

3555

3560

3565

3570

3575

3580

3585

3590

3595

3600

3605

3610

3615

3620

3625

3630

3635

3640

3645

3650

3655

3660

3665

3670

3675

3680

3685

3690

3695

3700

3705

3710

3715

3720

3725

3730

3735

3740

3745

3750

3755

3760

3765

3770

3775

3780

3785

3790

3795

3800

3805

3810

3815

3820

3825

3830

3835

3840

3845

3850

3855

3860

3865

3870

3875

3880

3885

3890

3895

3900

3905

3910

3915

3920

3925

3930

3935

3940

3945

3950

3955

3960

3965

3970

3975

3980

3985

3990

3995

4000

4005

4010

4015

4020

4025

4030

4035

4040

4045

4050

4055

4060

4065

4070

4075

4080

4085

4090

4095

4100

4105

4110

4115

4120

4125

4130

4135

4140

4145

4150

4155

4160

4165

4170

4175

4180

4185

4190

4195

4200

4205

4210

4215

4220

4225

4230

4235

4240

4245

4250

4255

4260

4265

4270

4275

4280

4285

4290

4295

4300

4305

4310

4315

4320

4325

4330

4335

4340

4345

4350

4355

4360

4365

4370

4375

4380

4385

4390

4395

4400

4405

4410

4415

4420

4425

4430

4435

4440

4445

4450

4455

4460

4465

4470

4475

4480

4485

4490

4495

4500

4505

4510

4515

4520

4525

4530

4535

4540

4545

4550

4555

4560

4565

4570

4575

4580

4585

4590

4595

4600

4605

4610

4615

4620

4625

4630

4635

4640

4645

4650

4655

4660

4665

4670

4675

4680

4685

4690

4695

4700

4705

4710

4715

4720

4725

4730

4735

4740

4745

4750

4755

4760

4765

4770

4775

4780

4785

4790

4795

4800

4805

4810

4815

4820

4825

4830

4835

4840

4845

4850

4855

4860

4865

4870

4875

4880

4885

4890

4895

4900

4905

4910

4915

4920

4925

4930

4935

4940

4945

4950

4955

4960

4965

4970

4975

4980

4985

4990

4995

5000

5005

5010

5015

5020

5025

5030

5035

5040

5045

5050

5055

5060

5065

5070

5075

5080

5085

5090

5095

5100

5105

5110

5115

5120

5125

5130

5135

5140

5145

5150

5155

5160

5165

5170

5175

5180

5185

5190

5195

5200

5205

5210

5215

5220

5225

5230

5235

5240

5245

5250

5255

5260

5265

5270

5275

5280

5285

5290

5295

5300

5305

5310

5315

5320

5325

5330

5335

5340

5345

5350

5355

5360

5365

5370

5375

5380

5385

5390

5395

5400

5405

5410

5415

5420

5425

5430

5435

5440

5445

5450

5455

5460

5465

5470

5475

5480

5485

5490

5495

5500

5505

5510

5515

5520

5525

5530

5535

5540

5545

5550

5555

5560

5565

5570

5575

5580

5585

5590

5595

5600

5605

5610

5615

5620

5625

5630

5635

5640

5645

5650

5655

5660

5665

5670

5675

5680

5685

5690

5695

5700

5705

5710

5715

5720

5725

5730

5735

5740

5745

5750

5755

5760

5765

5770

5775

5780

5785

5790

5795

5800

5805

5810

5815

5820

5825

5830

5835

5840

5845

5850

5855

5860

5865

5870

5875

5880

5885

5890

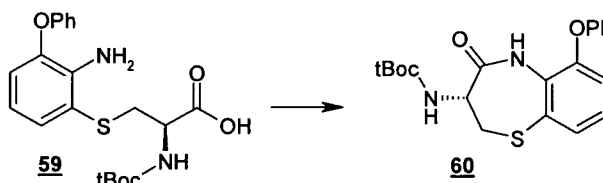
5895

5900

5905

5910</

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



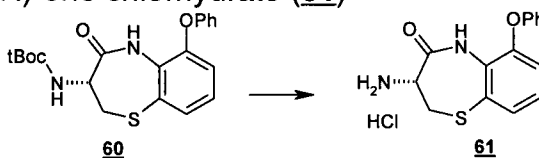
5

Dans un tricol de 25 mL contenant 0,63g de **59** (1,56 mmol), 7,5 mL de DMF, on introduit, à 0°C, 0,281 ml de Cyanophosphonate de diéthyle (0,302 g, 1,85 mmol), et 10 minute après, 0,21 ml de TEA (1,49 mmol). On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 h. On ajoute 15 ml d'AcOEt, puis lave avec 2 fois  
10 15 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur une cartouche de silice (120 g) avec un éluant Heptane/AcOEt (*en gradient AcOEt : 0 à 30%*). On obtient 188 mg de produit attendu **60** (solide blanc).

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

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

20

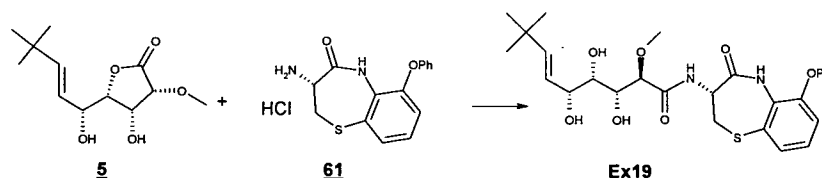


Dans un ballon de 100 mL contenant 188 mg de **60** (0,487 mmol), on ajoute 3,65 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4M). On concentre à sec le milieu réactionnel, et reprend par 10 mL d'éther isopropylique. On obtient, après filtration, 100 mg d'amine **61** (solide blanc) sous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

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

30

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

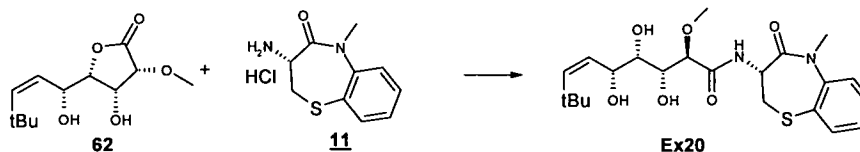


On introduit successivement dans un tube Wheatton, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 75 mg de **5** (307  $\mu\text{mol}$ ), 99,1 mg de **61** (307  $\mu\text{mol}$ ), 127 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,77 mmol) dans 1,6 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On concentre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

ES :  $m/z = 529$  ( $M-H^+$ )

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,12 (t,  $J = 12,0$  Hz, 1H) ; 3,19 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,54 (dd,  $J = 6,5$  et 12,0 Hz, 1H) ; 3,69 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,32 (m, 2H) ; 4,52 (m, 1H) ; 4,58 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H) ; 5,30 (dd,  $J = 6,5$  et 16,0 Hz, 1H) ; 5,62 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H) ; 7,00 (m, 3H) ; 7,12 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H) ; 7,22 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H) ; 7,38 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H) ; 7,42 (d large,  $J = 7,5$  Hz, 1H) ; 8,19 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H) ; 9,97 (s, 1H).

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



On introduit successivement dans un ballon de 5 mL, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 50 mg de **62** (205  $\mu\text{mol}$ ) (préparé selon le mode opératoire décrite à l'étape 3 de l'**Ex1**, à partir de (4*S*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-4-((*Z*)-3,3-diméthyl-but-1-enyl)-7-méthoxy-2,2-diméthyl-tetrahydro-furo[3,2-*d*]-1,3-dioxin-6-one, obtenu minoritairement lors de la préparation de **4**, selon les modes opératoires décrites dans Org. Process Res. Dev. 2003, 7(6), 856-865), 61 mg de **11** (246  $\mu\text{mol}$ ), 51 mg de 2-éthylhexanoate de sodium (0,31 mmol) dans 1 mL de THF. On maintient l'agitation à TA pendant 24 h. On ajoute 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  au milieu réactionnel. On lave avec 5 mL d'une solution de HCl (1 N). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée à sec. Le brut (0,15 g) est chromatographié sur une cartouche de silice (5 g, éluant Heptane/AcOEt : 10/90). On recueille 68 mg de produit attendu **Ex20**.

ES :  $m/z = 451$  ( $M-H$ ) $^-$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 0,95 (s, 9H) ; 3,12 (t,  $J = 12,0$  Hz, 1H) ; 3,19 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,54 (dd,  $J = 6,5$  et

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

### **Activité biologique des produits préparés:**

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

L'activité antiproliférative des produits des exemples du tableau 1 a été déterminée par mesure de l'inhibition de la prolifération cellulaire de cellules HCT116. Les cellules sontensemencées dans un milieu de culture cellulaire à une concentration de 10 000 cellules par puits, dans 0.17 mL de milieu, et 20 µL de produit à tester, à différentes concentrations, et 10 µL de Thymidine [méthyl-14C] (100 µCi/ml – activité spécifique 47.90 mCi/mmol; NEN Technologies référence NEC568 batch 3550-001) sont ajoutés, puis les cellules sont incubées à 37°C et 5% de CO<sub>2</sub>.

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

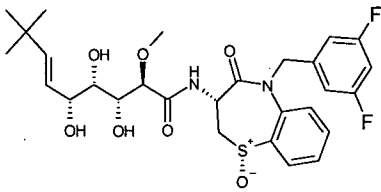
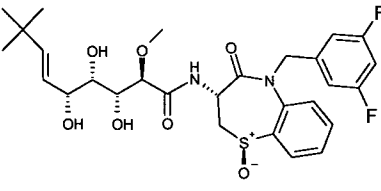
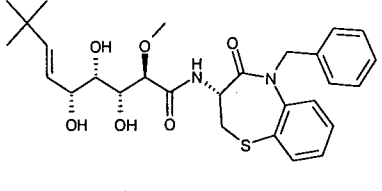
Après 96 heures, l'incorporation de <sup>14</sup>C-thymidine est comptée dans un compteur à scintillation liquide 1450 Microbeta Wallac Trilux. Les résultats R sont exprimés en cpm (coups par minute) et convertis en pourcentage d'inhibition de croissance GI% en faisant premièrement la soustraction de 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 contenantant 1% d'éthanol. (GI % = (R - B) x 100 / C %).

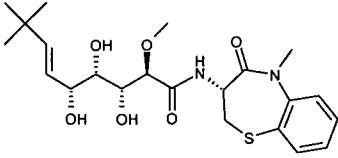
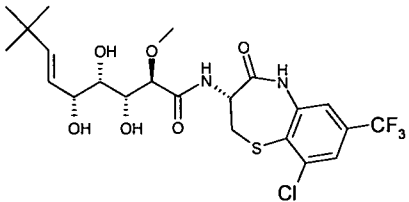
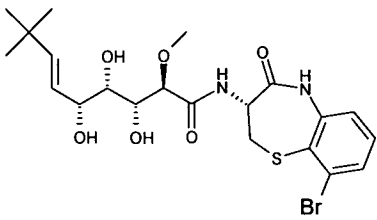
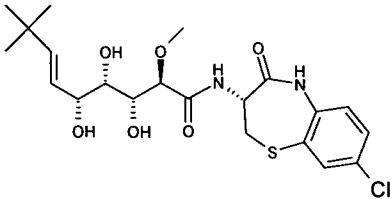
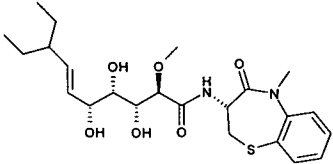
Les valeurs d'IC50 sont calculées à l'aide de l'équation 205 du logiciel XLFit (IDBS company, UK) par analyse de régression non linéaire utilisant

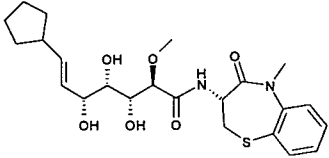
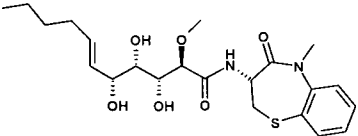
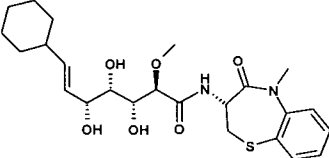
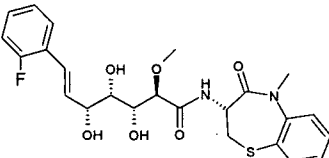
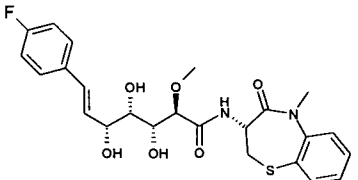
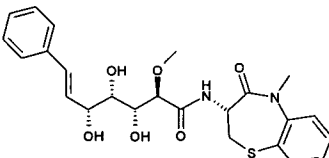
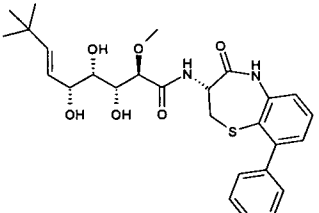
l'algorithme Marquardt (Donald W. MARQUARDT, J.Soc.industry.appl, vol 11, No. 2, June, 1963).

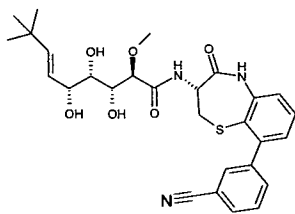
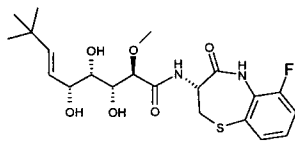
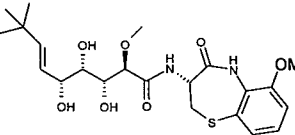
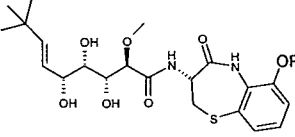
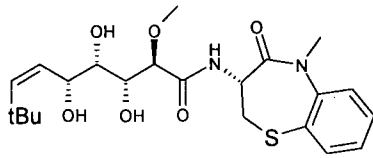
Les produits du tableau 1 présentent une IC50 sur les cellules HCT116 généralement inférieure à 30µM et de préférence inférieure à 100nM. Par exemple, le produit de l'exemple 3 a une IC50 de 10 nM et le produit de l'exemple 5 a une IC50 de 14 nM. Le produit de l'exemple 1 a une IC50 de 9 nM, le produit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

- Tableau 1 -

Exemple	Structure
Ex1	
Ex2	
Ex3	

<b>Ex4</b>	
<b>Ex5</b>	
<b>Ex6</b>	
<b>Ex7</b>	
<b>Ex8</b>	

<b>Ex9</b>	
<b>Ex10</b>	
<b>Ex11</b>	
<b>Ex12</b>	
<b>Ex13</b>	
<b>Ex14</b>	
<b>Ex15</b>	

<p><b>Ex16</b></p>	
<p><b>Ex17</b></p>	
<p><b>Ex18</b></p>	
<p><b>Ex19</b></p>	
<p><b>Ex20</b></p>	

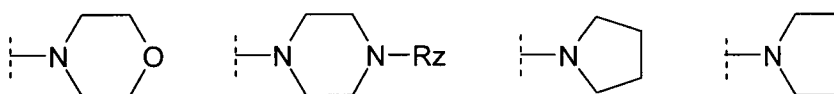


choisi parmi cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs  $R_4$ .

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

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

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



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

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

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

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

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

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

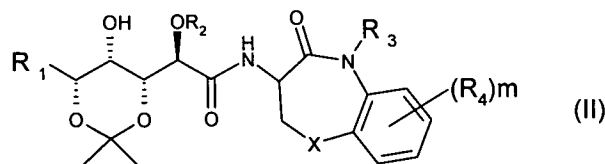
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]undéc-6-énamide;  
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-cyclohexyl-3,4,5-trihydroxy-2-méthoxy-*N*-[(3*R*)-5-méthyl-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yl]hept-6-  
 5 énamide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

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

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

et en ce qu'il est éventuellement salifié.

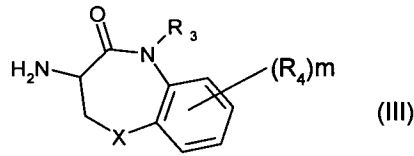
16. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou un sel d'addition de ce produit à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du produit de formule (I).
17. Composition pharmaceutique, caractérisée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



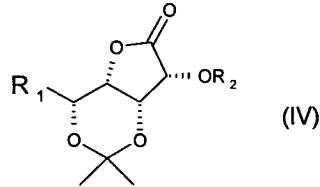
, dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>,

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

21. Procédé de préparation, selon la revendication 20, d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou (I'), caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule générale (III) :

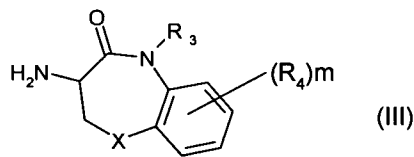


, dans lequel  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X$  et  $m$  sont tels que définis précédemment, avec un produit de formule générale (IV) :

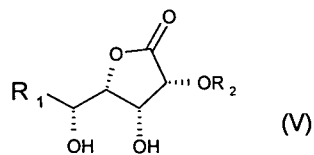


, dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment, pour obtenir un produit de formule générale (II).

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



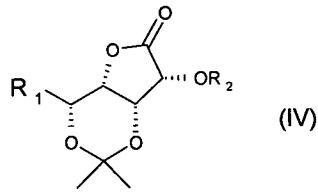
, dans lequel  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X$  et  $m$  sont tels que définis précédemment, et un produit de formule générale (V) :



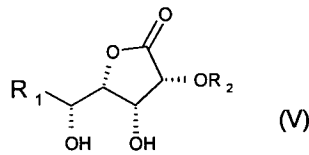
10

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

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

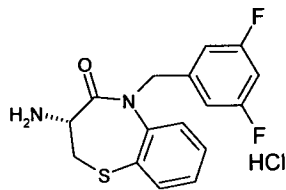


, dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment, subit une hydrolyse pour obtenir un produit formule générale (V) :

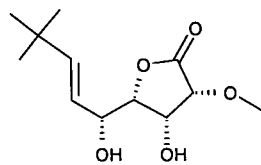


5 , dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment.

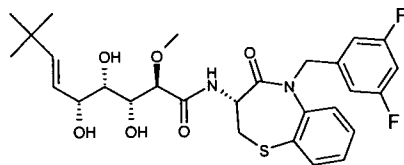
24. Procédé de préparation selon la revendication 22, d'un produit de formule générale (I'), caractérisé en ce qu'un produit de formule (III) suivante :



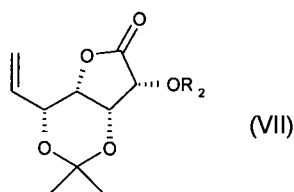
, réagit avec un produit de formule (V) suivante :



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

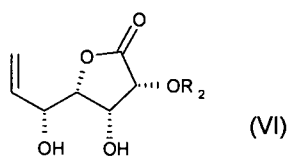


25. Procédé de préparation, selon la revendication 22, d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou (I'), caractérisé en ce qu'un produit de formule générale (VII) :



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

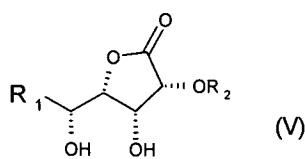
subit une hydrolyse afin d'obtenir un produit de formule générale (VI) :



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

qui subit une métathèse afin d'obtenir un produit de formule générale

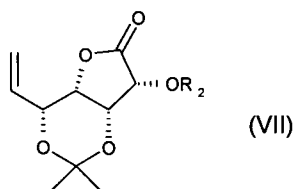
5 (V) :



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

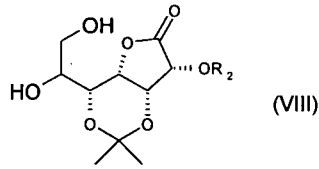
représente un groupe (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle ou hétéroaryle.

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



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

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



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

27. Produits de formule générale (I') et (II) tels que définis dans les revendications 20 à 26, à l'exception de ceux pour lesquels  $R_1$  est (E) -  $CH=CH-C(CH_3)_3$ ,  $R_2$  est méthyle, X est S, m est 0, et  $R_3$  est un atome d'hydrogène, un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle ou un groupe -  $CH_2-CH=CH_2$ , sont un objet de la présente invention.
28. Produits de formule générale (III) caractérisés en ce que X est S,  $R_3$  est H, méthyle, phénylméthyle ou (3,5-difluorophényl)-méthyle et  $R_4$  est F, Cl, Br, phényle, cyanophényle, trifluorométhyle, méthoxy ou phénoxy, ou bien m a pour valeur 0, à l'exception de ceux pour lesquels X est S, m est 0, et  $R_3$  est un atome d'hydrogène ou un groupe (3,5-difluoro-phényl)-méthyle et à l'exception de ceux pour lesquels X est S,  $R_3$  est phénylméthyle et  $R_4$  est trifluorométhyle ou méthoxy.
29. Produits de formule générale (IV) et (V) caractérisés en ce que  $R_2$  est méthyle et  $R_1$  est -(E) -  $CH=CH-C_5H_9$  ou -(E) -  $CH=CH-C_6H_5$  où le phényle est substitué par un atome de fluor.
30. Produits de formule générale (VI) caractérisés en ce que  $R_2$  est méthyle.