

Brevet N° **79801** GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
 du **12 juin 1978**
 Titre délivré: _____



Monsieur le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

Ag 1800
12.12.79

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: PFIZER INC., 235 East 42nd Street, à NEW-YORK, Etat de New-York, Etats-Unis d'Amérique, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire (1)

dépose ce douze juin 1900 soixante-dix-huit à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg: (2)

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant: "Procédé de préparation de nouveaux dérivés substitués en position 15 d' ω -pentanorprostoglandine". (3)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont): voir au verso (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de NEW-YORK le 10 mai 1978
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 12 juin 1978

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de brevet déposée(s) en (7) aux Etats-Unis d'Amérique le 13 juin 1977 (No. 805,879) (5)

au nom de S inventeurs (6)
 élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg 35, bld. Royal (7)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 18 mois. (8)

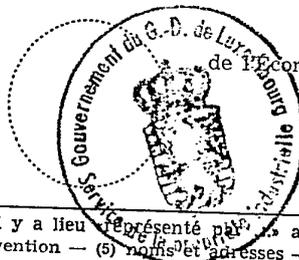
Le mandataire *[Signature]*

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du:

12 juin 1978

à 15 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu représenté par, agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) nom(s) et adresse(s) — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

- 1.- Michael Ross JOHNSON, 17 Eagle Ridge Drive, à GALES FERRY,
Comté de New London, Etat de Connecticut, Etats-Unis d'Amérique
- 2.- Thomas Ken SCHAAF, 35 Coult Lane, à OLD LYME, Comté de
New London, Etat de Connecticut, Etats-Unis d'Amérique
- 3.- Hans-Jurgen Ernst HESS, Jerico Drive, à OLD LYME, Comté de
New-London, Etat de Connecticut, Etats-Unis d'Amérique

Brevet N° **79801**
 du **12 juin 1978**
 Titre délivré :

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

Ag 18m
12.12.79

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: PFIZER INC., 235 East 42nd Street, à
 NEW-YORK, Etat de New-York, Etats-Unis d'Amérique, représen- (1)
 tée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de (2)
 mandataire

dépose ce **douze juin 1900 soixante-dix-huit**
 à **15** heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg : (3)

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
 "Procédé de préparation de nouveaux dérivés substitués en (4)
 position 15 d' ω -pentanorprostoglandine".

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
 voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de **NEW-YORK** le **10 mai 1978**
 3. la description en langue **française** de l'invention en deux exemplaires ;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le **12 juin 1978**
 revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (de) demande(s) de
 (6) **brevet** déposée(s) en (7) **aux Etats-Unis d'Amérique**
 le **13 juin 1977 (No. 805,879)** (8)

au nom de **s inventeurs** (9)
 élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bd. Royal (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à **18** mois.

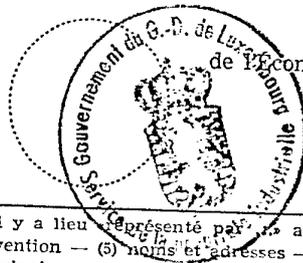
Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale
 et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

12 juin 1978

à **15** heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu représenté par, agissant en qualité de mandataire — (3) date du
 dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité
 — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

REVENDICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / $\Delta\mu/\mu\mu\mu\mu\mu\mu/\mu\mu\mu\mu\mu\mu$

En Aux ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 13 JUIN 1977



Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de: PFIZER INC.

pour: "Procédé de préparation de nouveaux dérivés substitués en position 15 d' ω -pentanorprostaglandine".



La présente invention concerne certains nouveaux analogues des prostaglandines naturelles, des composés intermédiaires synthétiques et des procédés utilisés pour leur préparation. Elle a trait, en particulier, à de nouvelles 2-des-carboxy-2-tétrazol-5-yl-15-(substituant)- ω -pentanorprostaglandines et à des carboxamides N-acylés et N-sulfonylés de 15-(substituant)- ω -pentanorprostaglandines dont le substituant en position 15 est un groupe (2-aryl)-éthyle ou (1,1-diméthyl-2-aryl)-éthyle.

Les prostaglandines sont des acides gras insaturés en C-20 qui exercent divers effets physiologiques. Leurs structures, leurs activités biologiques et leurs applications médicales ont été décrites en détail dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 3 971 826 et n° 3 984 400.

Dans la préparation d'agents pharmaceutiques synthétiques, l'un des principaux buts est la découverte d'analogues de composés naturels qui sont très sélectifs dans leur activité physiologique et dont la durée d'activité est prolongée. Dans une série de composés tels que les prostaglandines naturelles, qui ont un champ d'activité extrêmement large, le renforcement de la sélectivité d'un composé individuel implique habituellement l'amélioration d'un effet physiologique au détriment des autres. En améliorant la sélectivité, on devrait s'attendre, dans le cas des prostaglandines naturelles, à l'atténuation des effets secondaires graves, notamment l'effet gastro-intestinal que l'on observe fréquemment après l'administration systémique des prostaglandines naturelles.

Pour améliorer la sélectivité et prolonger la durée d'action dans la série des 11-hydroxyprostaglandines, de nombreux chercheurs ont concentré leurs efforts sur la modification moléculaire des cinq derniers atomes de carbone de la chaîne latérale inférieure. Une modification consiste à retirer un à quatre atomes de carbone de l'extrémité de la chaîne latérale inférieure et à terminer la chaîne par un groupe aryle ou hétéroaryle. Des composés de ce type sont décrits, par exemple, dans le brevet belge n° 802 231 et dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 984 424. Une autre modification de cette portion de la chaîne latérale inférieure consiste à

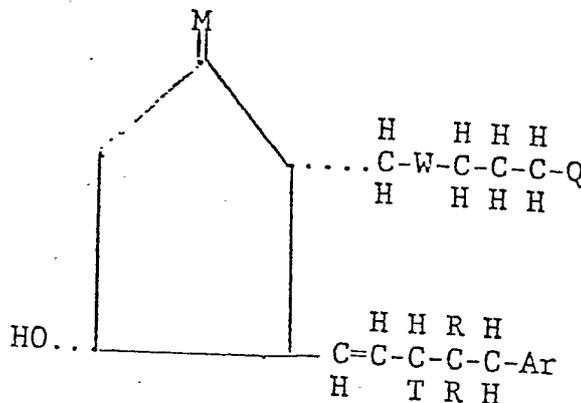
remplacer certains des atomes d'hydrogène liés aux cinq derniers atomes de carbone par des groupes alkyle. Des composés de ce type, par exemple les 16,16-diméthylprostaglandines E₂ et F_{2α}, sont décrits par B.J. Magerkin et collaborateurs, dans "Prostaglandins", 4, 143 (1973).

D'autres chercheurs ont orienté leurs recherches sur la modification moléculaire du groupe acide carboxylique en position C-1 des 11-hydroxyprostaglandines. Plusieurs de ces modifications consistent à transformer le groupe acide carboxylique en un carboxamide N-acylé ou N-sulfonylé ou en un tétrazole. Des composés du type carboxamide sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 954 741 et des composés du type tétrazolique sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 883 513.

Ces travaux décrivent les activités biologiques des 11-hydroxyprostaglandines, qui y sont considérées comme étant des agents hypotensifs, bronchodilatateurs, anti-conceptionnels et, dans quelques cas, anti-ulcère et antithrombogéniques. En particulier, il est mentionné dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 984 424 que les esters p-biphényles des 17-aryl- ω -trisorprostaglandines sont doués d'une puissante activité anti-conceptionnelle.

D'après l'art antérieur et des tests biologiques portant sur les composés décrits dans ces travaux, on a découvert le fait surprenant que tous les représentants des 15-(substituant)- ω -pentanorprostaglandines de la série F et les représentants des 15-(substituant)- ω -pentanorprostaglandines de la série E en question, dans lesquels le substituant en position 15 est un groupe 2-aryléthyle, sont doués d'une très grande activité anti-conceptionnelle tandis que leur activité hypotensive et diarrhéique sont réduites. On a en outre découvert que, sur la base des références bibliographiques précitées, les 15-(substituant)- ω -pentanorprostaglandines de la série E en question, dont le substituant en position 15 est un groupe 1,1-diméthyl-2-aryléthyle, sont douées d'une puissante activité contre la formation d'ulcères tandis que leur activité hypotensive, leur activité diarrhéique et leur activité sur le muscle lisse sont réduites.

La présente invention concerne des prostaglandines douées d'une activité biologique sélective et puissante, qui sont des composés de formule :



dans laquelle Ar est un groupe phényle ou 2-thiényle, 1- ou 2-
5 furyle ou phényle monosubstitué, le substituant étant un radical fluoro, chloro, méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou phényle ;

les symboles R sont identiques ou différents et représentent de l'hydrogène ou un groupe méthyle ;

10

Q est un groupe tétrazol-5-yle ou $-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{NHR}^2$;

R² est un groupe alcanoyle ayant 2 à 5 atomes de carbone, benzoyle ou alkylsulfonyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

W est un groupe éthylène ou cis-vinylène ;

15

M est un groupe oxo ou $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \cdot \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$;

T est un groupe α - ou β -hydroxyle, à condition que lorsque M

20

est un groupe $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \cdot \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$ et que R est un atome d'hydrogène, Q

soit un groupe tétrazol-5-yle.

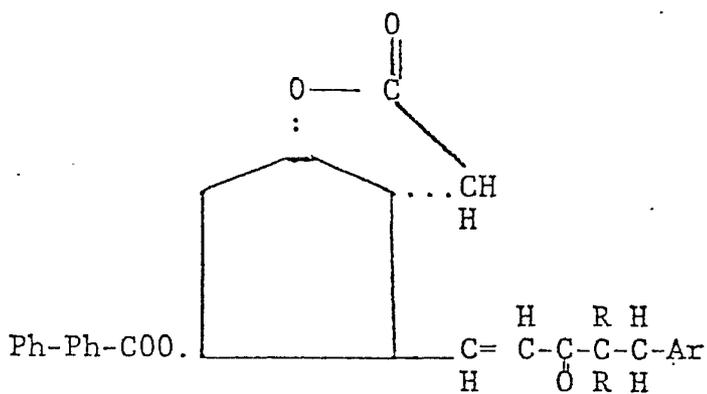
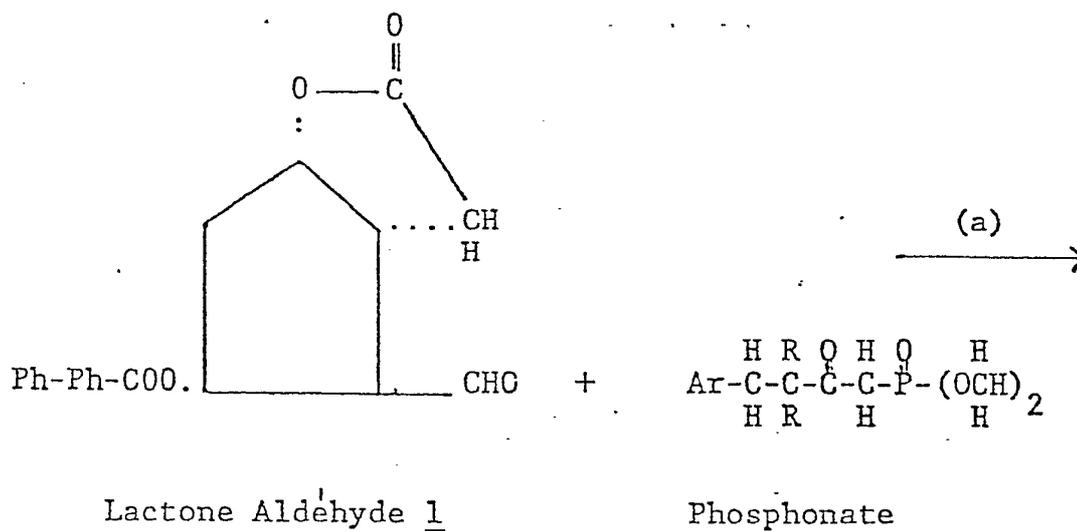
Les prostaglandines de la présente invention dans la formule desquelles Ar est un groupe phényle, R est un atome d'hydrogène et Q est un groupe tétrazol-5-yle, $-\text{CONHCOCH}_3$ ou $-\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$ ou bien Ar est un groupe 2-furyle, R est un groupe méthyle et Q est un groupe tétrazol-5-yle, $-\text{CONHCOCH}_3$ ou $-\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$, sont des composés appréciés.

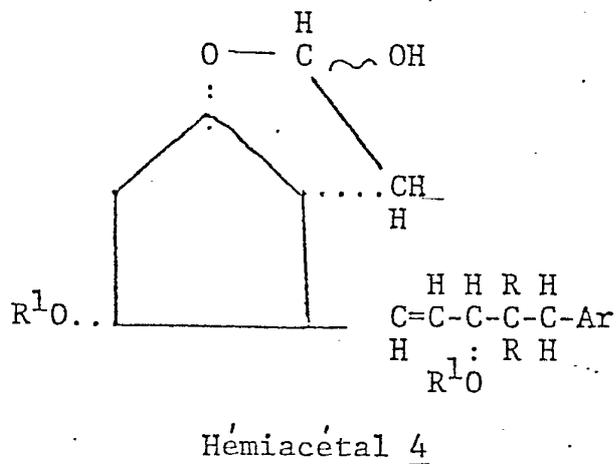
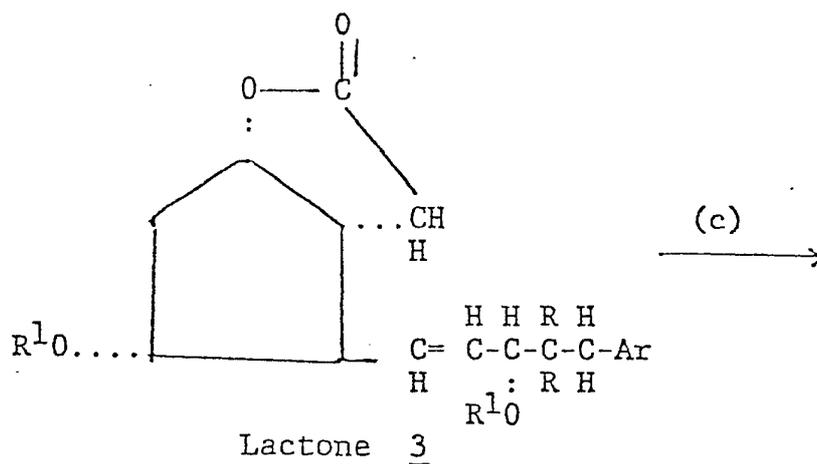
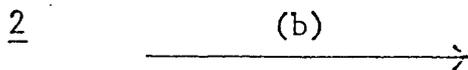
On apprécie notamment les 2-descarboxy-2-(tétrazol-5-yl)-17-phényl- ω -trisor-PGE₂ et PGF₂ ; le N-acétylcarboxamide de 17-phényl- ω -trisor-PGE₂ ; le N-méthanesulfonylcarboxamide de 17-phényl- ω -trisor-PGE₂ ; le composé 2-descarboxy-2-(tétrazol-5-yl)-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)-trisor-PGE₂ ou PGF_{2 α} ; le N-acétylcarboxamide de 16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisor-PGE₂ ou PGF_{2 α} et le N-méthanesulfonylcarboxamide de 16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisor-PGE₂ ou PGF_{2 α} .

La présente invention concerne également les 11,15-bis-(tétrahydropyran-2-yl)-PGF_{2 α} , PGE₂, PGE₁ et PGF_{1 α} intermédiaires que l'on utilise dans la synthèse des prostaglandines finales définies ci-dessus.

Les ω -pentanorprostaglandines substituées en position 15 de la présente invention sont préparées par une séquence en trois parties qui est basée sur la synthèse de la chaîne latérale ou inférieure, débutent par la synthèse de la chaîne latérale α ou supérieure et se terminent par la transformation du composé intermédiaire de PGF_{2 α} formé par synthèse en l'un des divers produits finals. La séquence, qui est reproduite sur les schémas A, B et C, utilise comme composant de départ un composé connu, à savoir la γ -lactone d'acide 2-(3 α -p-phénylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -formylcyclopent-1 α -yle) acétique [E. J. Corey et collaborateurs, "J. Am. Chem. Soc." 92 387 (1970)], de formule 1.

SCHEMA A

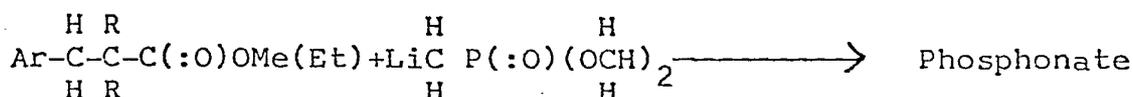
Séquence pour la chaîne ω 

SCHEMA A (Suite)

R^1 est un groupe labile à réaction douce.

R

La séquence de synthèse du schéma A illustre la formation de la chaîne . Conformément à la réaction (a), le "lactone aldehyde" (1) est mis en contact avec le "phosphonate" dans lequel R est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et Ar est un groupe phényle, thiényle, furyle ou phényle monosubstitué, le substituant étant un radical phényle, fluoro, chloro, méthyle, méthoxy ou trifluorométhyle, pour former le composé appelé "énone" 2. Toutefois, en préliminaire à cette opération, le "phosphonate" doit être préparé par condensation de l'ester d'acide carboxylique correspondant avec le méthylphosphonate diméthylque d'après le schéma :



Par contact du sel de lithium du méthylphosphonate diméthylque avec un 3-arylpropionate ou 2,2-diméthylpropionate de méthyle ou d'éthyle dont le groupe aryle (Ar) a la définition donnée ci-dessus, en solution dans des solvants du type d'éthers, tels que le tétrahydrofurane ou l'éther lui-même, à des températures de -78 à -60°C et, ordinairement, à la température d'un bain de neige carbonique et d'acétone pendant des périodes allant de 30 minutes à 120 minutes, on obtient le "phosphonate". On le purifie par neutralisation du mélange réactionnel avec une quantité convenable d'un acide organique tel que l'acide acétique, suivie d'une séparation par des opérations classiques telles que chromatographie sur colonne et/ou distillation.

La réaction (a) est ensuite conduite en utilisant le sel de sodium ou de lithium du "phosphonate" en association avec le "lactone-aldehyde" de formule 1 dans une réaction du type "Wadsworth-Emmons" pour préparer le composé appelé "énone" 2. Dans cette réaction, le sel de sodium ou de lithium du "phosphonate" est préparé par contact de ce "phosphonate" avec une base telle que l'hydrure de sodium ou le n-butyllithium dans des solvants du type d'éthers tels que le tétrahydrofurane ou le diméthoxyéthane, à la température ambiante. Ensuite, ce sel est mis en contact avec le "lactone-aldehyde" de formule 1 à une température de 0 à 30° pendant environ 30 à 90 minutes.

pour former le produit "énone" 2. Le mélange réactionnel est neutralisé avec un acide organique et le produit est isolé par la technique classique de chromatographie sur colonne.

La seconde partie du schéma A, qui est représentée par l'étape (b), implique les réactions suivantes : réduction du fragment énonique du composé "énone" 2 en un fragment alcool allylique ; transestérification du groupe p-biphényl-carboxy ; et formation d'un éther labile à réaction douce dans chacune des positions des groupes hydroxyle pour produire la "lactone" 3. La réduction du fragment énonique peut être effectuée à l'aide de tout agent réducteur qui n'attaque que le groupe carbonyle du fragment énonique. On utilise habituellement un borohydrure trialkylique tel que le tri-sec.-butylborohydrure de lithium dans un rapport stoechiométrique avec l'énone et on conduit la réaction à une température de l'ordre de la température de la neige carbonique pendant 30 à 90 minutes dans des solvants du type d'éthers, la réaction étant suivie d'une neutralisation. Cette réduction donne deux composés qui sont la forme α et la forme β de l'alcool au niveau de l'atome C-15. Il s'agit de diastéréoisomères qui peuvent être séparés par des techniques classiques telles que la chromatographie sur colonne et la chromatographie en phase liquide sous haute pression. La forme α ou β de l'alcool est ensuite transformée jusqu'à l'obtention des produits finals.

L'élimination du groupe ester de p-biphényle de l'alcool allylique intermédiaire résultant, obtenu comme indiqué ci-dessus, est effectuée par transestérification dans un milieu alcoolique basique. Toute base faible suffisante pour catalyser la transestérification d'esters convient à cette fin et les conditions réactionnelles usuelles sont les suivantes : contact de l'ester intermédiaire avec du carbonate de potassium dans le méthanol pendant environ une heure, neutralisation et isolement par extraction.

Ces deux opérations, réduction et transestérification, donnent des groupes hydroxyle au niveau des atomes C-11 et C-15 du composé intermédiaire de prostaglandine. La transformation des fonctions hydroxyle au niveau des atomes C-11 et C-15 en éthers labiles à réaction douce termine l'étape (b)

2

et donne la "lactone" de formule 3.

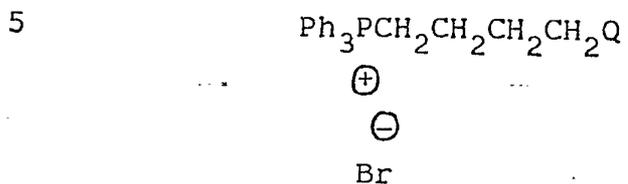
On peut utiliser comme radical R¹ tout groupe qui joue le rôle d'un groupe protecteur labile à réaction douce. Si l'on utilise comme groupe R¹ un groupe tétrahydropyran-2-yle, le procédé de formation à partir du diol intermédiaire de C-11, C-15-prostaglandine, tel que formé ci-dessus, utilise habituellement un excès de 2,3-dihydropyrane dans le chlorure de méthylène avec l'acide para-toluènesulfonique comme catalyseur et des durées de réaction de 30 à 90 minutes. A titre de variante, le diol intermédiaire peut être mis en contact avec le chlorure de diméthyltertiobutylsilyle dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide en présence d'imidazole à 50° pendant 12 à 24 heures. Après avoir suivi l'un ou l'autre de ces deux procédés, on peut isoler le produit, à savoir la "lactone" de formule 3 par extraction basique et chromatographie sur colonne.

La troisième partie du schéma A est l'étape (c) qui consiste à transformer le groupe lactone en un groupe hémiacétal en préliminaire à la fixation de la chaîne α . L'étape (c) peut être conduite en utilisant tout agent réducteur capable de transformer un groupe lactone en un groupe hémiacétal (lactol). Dans le procédé classique, la "lactone" 3 est réduite en "hémiacétal" 4 par contact avec une quantité stoechiométrique d'hydrure de diisobutylaluminium entre -78 et -60°C dans un solvant inerte tel que le toluène. Après qu'il a été constaté que la réaction est essentiellement terminée, habituellement par examen d'un chromatogramme sur couche mince d'une portion adéquate du mélange réactionnel, le mélange réactionnel est désactivé à l'aide d'un solvant hydroxylique tel que le méthanol ; on le laisse ensuite se réchauffer à la température ambiante. L'hémiacétal 4 est habituellement isolé par extraction à l'aide d'un solvant du type d'un éther et d'eau ou par trituration avec du méthanol.

Le schéma B est la synthèse de la chaîne α qui forme une prostaglandine de formule 5 par combinaison de "l'hémiacétal" de formule 4 avec des éléments "phosphorane" de formule 11.

La réaction (d) de ce schéma est une réaction de

Wittig du "phosphorane" 11 avec "l'hémiacétal " 4. La préparation du "phosphorane" 11 et la réaction de ce composé avec le composé 4 sont conduites en une seule opération à partir d'un sel de phosphonium de formule :

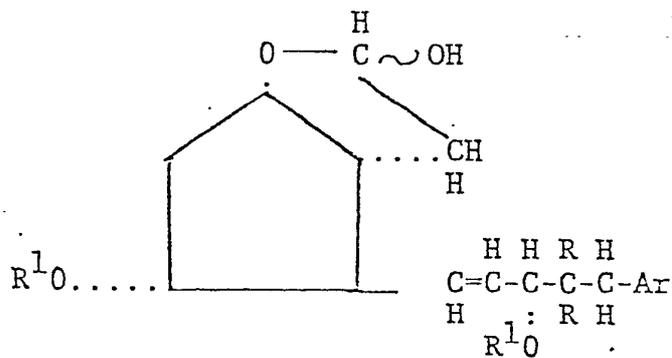


10 dans laquelle Q a la définition donnée ci-dessus. Ce sel est préparé, quant à lui, conformément au procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 953 466 lorsque Q est un groupe tétrazol-5-yle et au procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 954 741 lorsque Q est un groupe

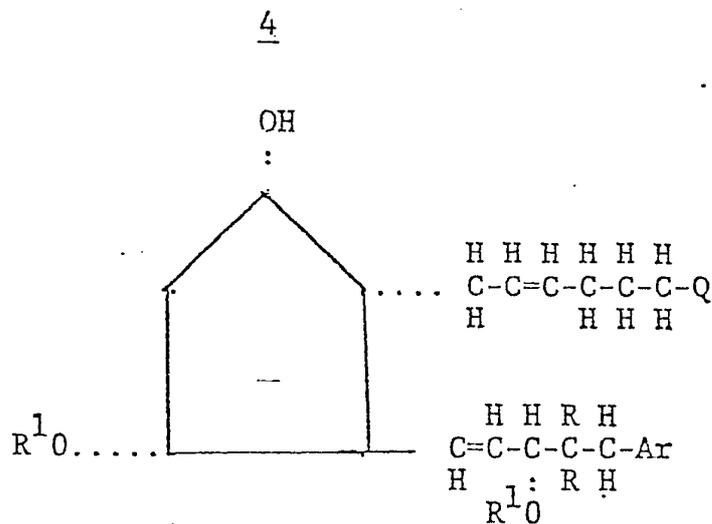
15 de formule $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHR}^2$, dans laquelle R² a la définition donnée ci-dessus.

SCHEMA B

Séquence pour la chaîne α

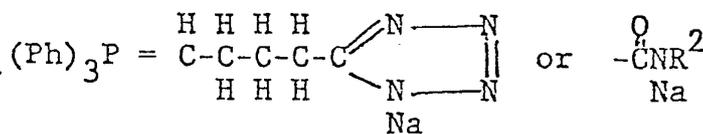


(d) →
Phosphorane 11



5

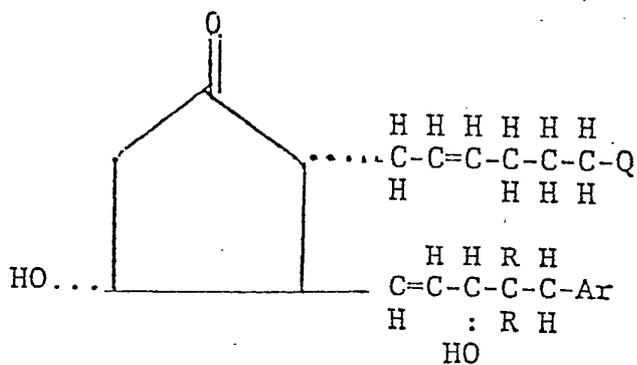
ou



Phosphorane 11

Pour préparer la prostaglandine 5 conformément à la réaction (d), on fait entrer le sel de phosphonium correspondant, dans le diméthylsulfoxyde, en contact avec environ 2 équivalents de méthylsulfinylméthylure de sodium dans le diméthylsulfoxyde à la température ambiante. La solution résultante de "phosphorane" 11 dans le diméthylsulfoxyde est ensuite mise en contact avec environ un tiers à un cinquième d'équivalent molaire de "hémiacétal " 4 dans le diméthylsulfoxyde à 10-40°C. Lorsque la réaction est sensiblement terminée, habituellement en une période d'environ 0,5 à 16 heures, le mélange réactionnel est neutralisé avec de l'eau puis avec un acide. La prostaglandine 5 est ensuite isolée par des techniques classiques, par exemple par chromatographie sur colonne ou par chromatographie en phase liquide sous haute pression.

SCHEMA C
Produits de l'invention



6

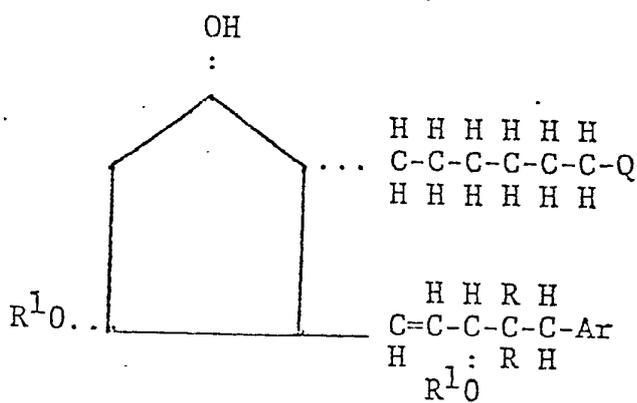


(e) clivage de R¹
 par oxydation

5



(f) hydrogénation



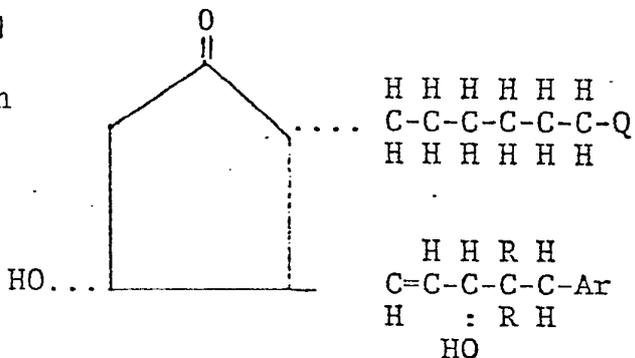
7

2

SCHEMA C (Suite)

(f) clivage de R¹
par oxydation

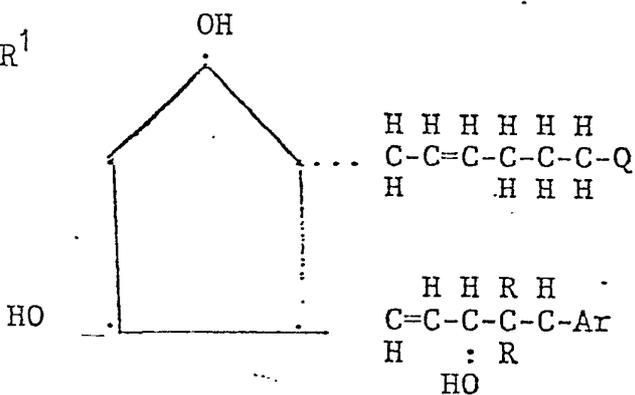
7 →



8

(g) clivage de R¹

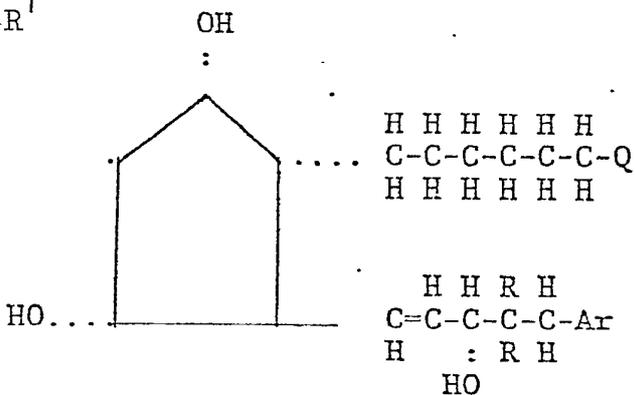
5 →



9

(g) clivage de R¹

7 →



10

Le schéma C illustre la transformation du composé intermédiaire de prostaglandine $F_{2\alpha}$ 5 en composé intermédiaire de prostaglandine $F_{1\alpha}$ 7, la transformation du composé 5 en composé de prostaglandine E_2 6 et en composé de prostaglandine $F_{2\alpha}$ 9 et la transformation du composé 7 en composé de prostaglandine E_1 8 et en composé de prostaglandine $F_{1\alpha}$ 10. L'étape réactionnelle (f) de ce schéma donne le composé intermédiaire 7 et il s'agit de l'hydrogénation catalytique de la double liaison entre l'atome C-5 et l'atome C-6 du composé intermédiaire 5.

10 L'étape réactionnelle (e) donne les composés 6 et 8 et applique deux réactions : une oxydation de Jones du groupe hydroxyle en C-9 en un groupe céto et le clivage à l'acide du groupe protecteur R^1 . L'étape réactionnelle (g) donne les composés 9 et 10 et il s'agit du clivage acide du groupe protecteur R^1 .

15 Conformément à la présente invention, la conduite de l'oxydation de Jones consiste à faire entrer le composé intermédiaire 5 ou 7 en contact avec le réactif de Jones (trioxyde de chrome dans l'acide sulfurique et l'eau) en solution acétonique pendant environ 5 minutes entre -20 et 0°C , l'opération étant suivie d'une désactivation à l'isopropanol. Le

20 composé intermédiaire oxydé peut être isolé par des opérations classiques, par exemple chromatographie sur colonne, ou de préférence utilisé sans purification.

Le procédé de clivage du groupe protecteur R^1 consiste à faire entrer le composé intermédiaire 5 ou 7 correspondant ou les formes oxydées des composés 5 et 7 définies ci-dessus en contact avec un mélange d'acide acétique et d'eau pendant 5 à 24 heures, à une température de 20 à 40°C .

A titre de variante, lorsque R^1 est un groupe diméthyltertiobutylsilyle, un autre procédé de clivage consiste à faire entrer le composé en contact avec un fluorure de tétraalkylammonium tel que le fluorure de tétra-n-butylammonium dans des solvants tels que le tétrahydrofurane ou le diéthoxyéthane. Les produits finals 6, 8, 9 ou 10 peuvent être

30 isolés par concentration du mélange réactionnel, suivie de l'une des opérations classiques de purification telle que chromatographie sur colonne et chromatographie en phase liquide sous

35 haute pression.



Le procédé d'hydrogénation catalytique consiste à agiter le composé intermédiaire 5 en solution dans le méthanol, l'éthanol ou l'acétate d'éthyle avec un catalyseur à base de métal noble tel que le palladium fixé sur du carbone, sous pression d'hydrogène de 1 bar à -20°C jusqu'à ce qu'un équivalent d'hydrogène ait été absorbé. L'isolement du composé intermédiaire 7 est ensuite effectué par élimination du catalyseur et du solvant, le cas échéant par chromatographie sur colonne.

Dans de nombreux tests in vivo et in vitro, il a été démontré que les composés de prostaglandine de la présente invention déploient une sélectivité extrême. Leur effet biologique réside dans la diminution de nombreuses activités physiologiques des prostaglandines naturelles, cependant que l'activité est maintenue dans un domaine. Les tests qui permettent cette détermination de sélectivité comprennent, entre autre, un test de l'effet exercé sur le muscle lisse isolé de l'utérus du cobaye et du rat, l'effet exercé sur la pression sanguine chez le chien, l'inhibition de la bronchoconstriction sous l'effet de l'histamine chez le cobaye, l'inhibition de l'ulcération déclenchée par le froid chez le rat, et l'effet diarrhéique exercé chez la souris.

Après comparaison avec les réponses produites par les prostaglandines naturelles dans les mêmes tests, les réponses physiologiques provoquées par la prostaglandine expérimentale dans ces tests sont pratiques pour déterminer l'intérêt de cette prostaglandine dans le traitement d'anomalies naturels et de troubles pathologiques. Sur la base de cette comparaison, les 15-(substituant)- ω -pentanorprostaglandines de la série E de l'invention dont les deux substituants R sont des atomes d'hydrogène, et de la série F dont les deux substituants R sont des atomes d'hydrogène ou des groupes méthyle, sont utiles comme agents anti-conceptionnels sélectifs et les composés de la série E dont les deux substituants R sont des groupes méthyle sont utiles comme agents anti-ulcère. Ces vertus sélectives ressortent de l'observation de l'activité du muscle lisse de l'utérus pour tous les composés de la série F et pour ceux de la série E dont les deux substituants R sont des atomes d'hydrogène, l'observation de l'activité anti-sécrétoire pour

les composés de la série E de la présente invention dont les deux substituants R sont des groupes méthyle et l'atténuation des activités déterminées telles que l'activité hypotensive, l'activité diarrhéique et l'activité bronchodilatatrice.

5 Les principaux exemples de l'importance thérapeutique anti-conceptionnelle en ce qui concerne la sélectivité sont la 2-descarboxy-2-(tétrazol-5-yl)-17-phényl- ω -trisinorprostaglandine E₂ et la 2-descarboxy-2-(tétrazol-5-yl)-17-phényl- ω -trisinorprostaglandine F_{2 α} , le N-méthylsulfonylcarboxamide de 17-phényl- ω -trisinorprostaglandine E₂ et le N-acétylcarboxamide
10 de 17-phényl- ω -trisinorprostaglandine E₂. Bien que les composés PGE₂ ci-dessus aient une puissance comparable à celle de la prostaglandine naturelle dans le test portant sur le muscle lisse de l'utérus isolé du rat et du cobaye, ils sont dix fois moins
15 puissants que la prostaglandine PGE₂ pour provoquer la diarrhée chez la souris, de même qu'ils sont moins puissants en ce qui concerne l'inhibition de la bronchoconstriction dans le test pulmonaire de l'aérosol à l'histamine chez le cobaye et dans la réduction de la pression sanguine chez le chien. En
20 outre, bien qu'ils exercent une puissance comparable à celle de la 17-phényl- ω -trisinorprostaglandine E₂ (acide) et de son ester p-bisphénylique dans le test portant sur le muscle lisse de l'utérus isolé du rat et du cobaye, ils sont nettement moins puissants que ledit acide et ledit ester dans la réduction de
25 la pression sanguine chez le chien. De même, les composés de PGF_{2 α} ci-dessus déploient une activité comparable à celle de la prostaglandine PGE₂ naturelle dans le test portant sur le muscle lisse de l'utérus isolé du rat. Les méthodes correspondant à ces tests sont décrites dans le brevet des Etats-Unis
30 d'Amérique n° 3 956 284 précité.

Des exemples remarquables de prostaglandines de la présente invention douées d'activité sélective contre l'ulcère sont la 2-descarboxy-2-(tétrazol-5-yl)-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisinorprostaglandine E₂ et les N-acétyl et N-méthyl-
35 sulfonylcarboxamides de 16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisinorprostaglandine E₂. Ces composés déploient une activité comparable à celle de la prostaglandine PGE₂ naturelle dans le test anti-sécrétion d'acide gastrique chez le chien, tandis qu'ils

ont une bien plus faible activité que la prostaglandine PGE₂ naturelle dans le test portant sur l'utérus du cobaye.

Les nouveaux composés de l'invention peuvent être utilisés dans diverses formulations pharmaceutiques qui contiennent ces composés ou leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique. On peut les administrer de la même manière que les prostaglandines naturelles par diverses voies d'administration, par exemple par voie intraveineuse, orale, intravaginale, intra- et extra-amniotique, entre autre, comme agents contraceptifs pour déclencher le travail, comme abortifs et comme agents exerçant une activité contraceptive par un mécanisme n'affectant pas le muscle lisse, par exemple par des mécanismes lutéolytiques et pour la synchronisation du cycle des-
tral chez les animaux d'élevage.

En ce qui concerne la formulation pharmaceutique et la préparation de formes solides des composés de prostaglandines de la présente invention, les sels acceptables du point de vue pharmacologique sont ceux qui sont formés avec des cations métalliques acceptables du point de vue pharmacologique, le cation ammonium, des cations d'amines ou des cations d'ammonium quaternaire.

Des cations métalliques très appréciés sont ceux qui dérivent des métaux alcalins tels que lithium, sodium et potassium et ceux qui dérivent de métaux alcalino-terreux tels que magnésium et calcium, bien que des formes cationiques d'autres métaux tels que l'aluminium, le zinc et le fer entrent dans le cadre de la présente invention.

Des cations d'amines acceptables du point de vue pharmacologique sont des cations dérivés d'amines primaires, secondaires ou tertiaires. Des exemples d'amines convenables comprennent la méthylamine, la diméthylamine, la triéthylamine, la benzylamine, l' α -phényléthylamine, la β -phényléthylamine, de même que des amines hétérocycliques telles que la pipéridine, la morpholine, la pyrrolidine et la pipérazine et des amines portant des groupes hydrosolubilisants ou hydrophiles, par exemple les mono-, di- et triéthanolamines, l'éthyldiéthanolamine, la galactamine, la N-méthylglucosamine, l'éphédrine, la phényléphrine, l'épinéphrine, la procaïne, etc..



Des exemples de cations ammonium quaternaire acceptables du point de vue pharmacologique sont les cations tétraméthylammonium, tétraéthylammonium, benzyltriméthylammonium, phényltriéthylammonium, etc..

5 Les nouveaux composés de l'invention peuvent être utilisés dans diverses préparations pharmaceutiques qui contiennent un composé de l'invention ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de ce composé, et que l'on peut administrer de diverses façons, comme indiqué ci-dessus. Bien que
10 la dose, la formulation et la voie d'administration particulières dépendent de l'état caractérisant chaque patient et de la compétence du médecin traitant, les directives données ci-dessous pour certaines ω -pentanorprostaglandines substituées en position 15 de la présente invention s'adressent à leur application
15 comme agents anti-conceptionnels et, pour d'autres composés, à leur application comme agents anti-ulcère.

Pour provoquer l'avortement, les nouvelles 15-
(substituant)- ω -pentanorprostaglandines de tous les représentants de la série F et de la série E pour lesquels les deux
20 substituants R sont des atomes d'hydrogène peuvent être administrées par voie orale, convenablement formulées en comprimés, suspensions aqueuses ou solutions alcooliques contenant environ 0,1 à 20 milligrammes de prostaglandine par dose, avec administration de une à sept doses par jour. Pour l'administration int:
25 vaginale, une formulation convenable consisterait en comprimés de lactose ou en un tampon imprégné contenant environ 0,1 à 20 mg de prostaglandine par dose, avec administration d'une à sept doses. Pour l'administration intra-amniotique, une formulation convenable consisterait en une solution aqueuse renfermant la prostaglandine en quantité de 0,05 à 10 mg par dose, avec administration
30 de une à sept doses. Pour l'administration extra-amniotique, une formulation convenable consisterait en une solution aqueuse contenant la prostaglandine à une concentration de 0,05 à 1 mg par dose, avec administration de une à cinq doses. A titre de variante,
35 les nouvelles ω -pentanorprostaglandines substituées en position 15 de tous les représentants de la série F et de la série E dont les deux substituants R sont des atomes d'hydrogène peuvent être administrées par infusion intraveineuse pour déclencher l'avortement à des doses de 0,05 à 50 g de prostaglandine par minute pendant une période d'environ 1 à 24 heures.



Une autre application des nouvelles ω -pentanorprostaglandines substituées en position 15 de tous les représentants de la série F et de la série E dont les deux substituants R sont des atomes d'hydrogène, réside dans le déclenchement du travail. A cette fin, on utilise une solution éthanolique salée de prostaglandines pour réaliser une infusion intraveineuse en quantité d'environ 0,1 à 10 μ g de prostaglandine par kilogramme par minute pendant environ 1 à 24 heures.

Une autre application des nouveaux composés d' ω -pentanorprostaglandines substituées en position 15 de tous les représentants de la série F et de la série E dont les deux substituants R sont des atomes d'hydrogène, réside dans la limitation de la fertilité. A cette fin, on utilise un comprimé à usage intravaginal ou oral contenant 0,1 à 20 mg de prostaglandine par dose, avec administration de une à sept doses le jour présumé de la menstruation ou le lendemain. Pour la synchronisation du cycle oestral chez les truies, les brebis, les vaches ou les juments, une solution ou suspension contenant 0,03 à 30 mg de prostaglandine par dose est administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire pendant 1 à 4 jours.

Les ω -pentanorprostaglandines substituées en position 15 de la série E de la présente invention dont les deux substituants R sont des groupes méthyle sont intéressantes à utiliser comme agents anti-ulcère. Pour le traitement d'ulcères gastro-duodénaux, ces médicaments sont avantageusement administrés par voie orale sous la forme de suspensions aqueuses, de solutions éthanoliques ou de préférence sous la forme de capsules ou de comprimés contenant, par dose, 0,001 à 0,10 mg de prostaglandine par kilogramme, avec jusqu'à douze doses par jour.

Pour préparer l'une quelconque des formes posologiques ci-dessus ou l'une quelconque des nombreuses autres formes possibles, on peut utiliser divers diluants, excipients ou véhicules inertes. Ces substances comprennent, par exemple, l'eau l'éthanol, les gélatines, le lactose, les amidons, le stéarate de magnésium, le talc, les huiles végétales, les alcools benzyls, les gommes, les polyalkylène glycols, la vaseline, le cholestérol ainsi que d'autres supports ou véhicules connus pou

médicaments. Le cas échéant, ces compositions pharmaceutiques peuvent contenir des substances auxiliaires telles que des agents conservateurs, des agents mouillants, des agents stabilisants ou d'autres agents thérapeutiques tels que des antibiotiques.

L'invention est illustrée par les exemples suivants donnés à titre non limitatif. Les caractéristiques spectrales ont été obtenues sur un spectromètre "Varian T-60" ou un spectromètre RMN "A-60" et un spectromètre infrarouge à réseau "Perkin-Elmer". Les caractéristiques infrarouges sont exprimées en microns et les caractéristiques de résonance magnétique nucléaire sont exprimées en parties par million, par rapport au tétraméthylsilane. Les points de fusion n'ont pas été corrigés et sont exprimés en °C.

En général, les températures des réactions décrites dans les exemples, sauf spécification contraire, correspondent à la température ambiante qui varie de 15 à 30°C.

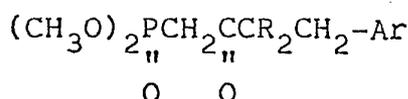
Les durées des réactions décrites dans les exemples sauf spécification contraire, ont été déterminées par chromatographie de contrôle sur couche mince. Le système habituel de chromatographie sur couche mince consiste en un gel de silice appliqué sur du verre (plaques de gel de silice "E. Merck", E. Merck, Darmstadt, République Fédérale d'Allemagne), les éluants consistant en benzène/éther ou en méthanol/chloroforme et les réactifs de développement consistant en vanilline/éthanol ou en iode. ["Introduction to Chromatography", J.M. Bobbitt, A.E. Schwarting, R.J. Gritter, Van Nostrand-Reinhold, N.Y., 1968]. En règle générale, la réaction en question est censée être essentiellement terminée lorsque la tache de chromatographie sur couche mince représentant la substance déterminante de départ a disparu ou a cessé de changer d'aspect.

EXEMPLE 1. - γ -lactone d'acide 2-[3 α -p-phénylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(3-oxo-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétique (14) :

On ajoute goutte à goutte 8,80 g (34,4 mmoles) de phosphonate de 2-oxo-4-phénylbutyle (13) à une suspension de 1,32 g (31,5 mmoles) d'hydruure de sodium (dispersion à 56,6 % dans l'huile minérale) dans 400 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On

agite le mélange hétérogène à la température ambiante pendant 25 minutes, on le chauffe au reflux pendant une heure puis on le laisse refroidir à la température ambiante. On ajoute une suspension de 10,0 g (28,6 mmoles) de γ -lactone d'acide 2-[3 α -p-phénylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -formylcyclopentan-1 α -yl]-acétique dans 80 ml de 1,2-diméthoxyéthane et on agite le mélange pendant 45 minutes, on le neutralise et on le concentre. On dissout le mélange brut dans du chlorure de méthylène additionné d'acide acétique cristallisable, on le lave avec 50 ml d'eau et 50 ml de saumure saturée, on le déshydrate sur du sulfate de magnésium et on l'évapore pour obtenir 7,47 g (55 %) de γ -lactone d'acide 2-[3 α -p-phénylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(3-oxo-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétique (14) sous la forme d'une substance solide blanche fondant à 127-129°C après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'hexane.

On peut en outre préparer les autres intermédiaires énoniques de la présente invention, ayant la structure de l'énone 2 ci-dessus, en suivant le mode opératoire de l'exemple 1 et en remplaçant le phosphonate 13 dans cet exemple par le phosphonate correspondant de formule :



dans laquelle R et Ar ont les définitions données ci-dessus.

EXEMPLE 2. - γ -lactone d'acide 2-[3 α -p-phénylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétique (15) et γ -lactone d'acide 2-[3 α -p-phénylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -3 β -hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétique (16) :

On ajoute 30 ml d'une solution de tri-sec.-butylborohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane par portions à une solution de 7,0 g (14,6 mmoles) de γ -lactone d'acide 2-(3 α -p-phénylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(3-oxo-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yle]-acétique (14) dans 150 ml de tétrahydrofurane refroidi à -78°C, jusqu'à ce que la réaction soit terminée d'après la chromatographie sur couche mince. On désactive ensuite la solution à froid par l'addition de 100 ml

d'un mélange à 60:40 d'eau et d'acide acétique. On laisse le mélange désactivé se réchauffer puis on l'extrait avec trois fois 150 ml de chlorure de méthylène. Les extraits organiques rassemblés sont lavés avec 50 ml d'eau et 50 ml de saumure saturée, ils sont déshydratés sur du sulfate anhydre de magnésium puis ils sont concentrés. Par purification du produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant un mélange de 9:1 d'éther et de cyclohexane comme éluant on obtient la γ -lactone d'acide 2-[3 α -p-phénylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yle]-acétique (15) sous la forme d'une mousse blanche pesant 3,72 g (rendement 53,2 %). Par élution à l'acétate d'éthyle, on obtient la lactone d'acide 2-[3 α -p-phénylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(3 β -hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yle]-acétique (16) sous la forme d'une huile pesant 2,15 g (rendement 34,7 %).

En outre, les autres intermédiaires énoniques réduits de la présente invention peuvent être préparés par le procédé de l'exemple 2, en remplaçant l'énone 14 de l'exemple 2 par l'énone intermédiaire correspondante préparée conformément à l'exemple 1.

EXEMPLE 3. - γ -lactone d'acide 2-[3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yle]-acétique (17) :

On agite à la température ambiante pendant 1,25 heure un mélange hétérogène de 3,72 g (1,35 mmole) de γ -lactone d'acide 2-[3 α -p-phénylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yle]-acétique (15), 37 ml de méthanol absolu et 20 ml de tétrahydrofurane et 1,07 g (7,72 mmoles) de carbonate de potassium anhydre en poudre fine, puis on refroidit le mélange à 0°C. On ajoute à la solution refroidie 15,4 ml (15,4 mmoles) d'acide chlorhydrique aqueux 1,0 N et 57 ml d'eau, avec formation concomittante de p-phénylbenzoate de méthyle que l'on recueille par filtration. On extrait le filtrat avec trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle, on rassemble les extraits organiques, on les lave avec 10 ml de chlorure de sodium saturé, on les déshydrate sur du sulfate de magnésium et on les concentre pour obtenir 2,28 g

(rendement 97,5 %) de γ -lactone d'acide 2-[3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yle]-acétique (17) sous la forme d'un liquide huileux visqueux.

On peut en outre préparer les autres dihydroxylactones intermédiaires de la présente invention par le mode opératoire de l'exemple 3 en remplaçant la lactone 15 de cet exemple par l'énone réduite intermédiaire correspondante préparée conformément à l'exemple 2.

10 EXEMPLE 4. - γ -lactone d'acide 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -[tétrahydropyran-2-yloxy]-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yle]-acétique
(18) :

On ajoute 23 mg d'acide paratoluènesulfonique monohydraté à une solution de 2,28 g (7,55 mmoles) de γ -lactone
 15 (17) d'acide 2-[3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-4-phényl-trans-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yle]-acétique dans 23 ml de chlorure de méthylène anhydre et 2,3 ml de 2,3-dihydropyrane distillé, en atmosphère d'azote anhydre. Après agitation pendant 2 heures, on ajoute au mélange réactionnel 230 ml d'éther, on lave
 20 la solution organique avec 30 ml de bicarbonate de sodium saturé, on déshydrate la solution sur du sulfate de magnésium et on la concentre pour obtenir 3,61 g (100 %) de γ -lactone d'acide 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -[tétrahydropyran-2-yloxy]-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-
 25 1 α -yle]-acétique (18) brute sous la forme d'une huile.

On peut en outre préparer les autres bis-THP lactones intermédiaires de la présente invention en suivant le mode opératoire de l'exemple 4 et en remplaçant la dihydroxylactone 17 de l'exemple 4 par la dihydroxylactone intermédiaire correspondante préparée conformément à l'exemple 3.

30 EXEMPLE 5. - γ -hémiacétal de 2-[5 α -(hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -[tétrahydropyran-2-yloxy]-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yle]-acétaldéhyde (19) :

35 On refroidit à -78°C en atmosphère d'azote anhydre une solution de 3,61 g (considéré comme correspondant à 7,55 mmoles) de γ -lactone d'acide 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -[tétrahydropyran-2-yloxy]-5-phényl-trans-1-

pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétique (18) dans 50 ml de toluène anhydre. On ajoute à cette solution 10,3 ml (8,30 mmoles) d'une solution à 20 % d'hydrure de diisobutylaluminium dans le n-hexane, goutte à goutte à un débit choisi de manière que la

5 température interne ne s'élève jamais au-dessus de -65°C (5 minutes). Après maintien pendant encore deux heures à -78°C, on ajoute du méthanol anhydre au mélange réactionnel, on laisse se réchauffer à la température ambiante et on concentre. Le produit brut est dilué avec 150 ml de méthanol, la matière in-

10 soluble est recueillie par filtration et le filtrat est concentré. Par purification du produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant des mélanges de benzène et d'acétate d'éthyle comme éluants, on obtient après élimination des impuretés les moins polaires, le γ -hémiacétal de 2-

15 [5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -[tétrahydropyran-yloxy]-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétaldéhyde (19) pesant 3,04 g (rendement 86 %).

On peut en outre préparer les autres hémiacétals intermédiaires de la présente invention en suivant le mode opératoire de l'exemple 5 et en remplaçant la bis-THP-lactone 18

20 dans l'exemple 5 par la bis-THP-lactone intermédiaire correspondante préparée conformément à l'exemple 4.

EXEMPLE 6. - 5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -[3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-phényl-trans-1-pentén-

25 1-yl]-1 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-
cyclopentane (1) :

On ajoute 8,02 ml (12,1 mmoles) d'une solution 1,51M de méthylsulfinylméthylure de sodium dans le diméthylsulfoxyde à une solution de 2,92 g (6,3 mmoles) de bromure de [4-(tétra-

30 zol-5-yl)-n-butyl]-triphénylphosphonium en atmosphère d'azote anhydre dans 6,0 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. On ajoute goutte à goutte à cette solution d'ylure de couleur rouge une solution de 1,0 g (2,11 mmoles) de γ -hémiacétal de 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tétrahydropyran-2-

35 yloxy)-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétaldéhyde (19) dans 2,0 ml de diméthylsulfoxyde anhydre, en une période de 20 minutes. Après agitation pendant encore 1,5 heure à la température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur

un mélange de glace et d'eau. La solution aqueuse basique est acidifiée à un pH d'environ 3 par addition d'acide chlorhydrique en solution aqueuse à 10 %. La solution acide est extraite avec trois fois 20 ml d'acétate d'éthyle et les extraits organiques rassemblés sont lavés une fois avec 10 ml d'eau, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés en donnant un résidu solide. Ce résidu solide est trituré à l'éther et filtré. Le filtrat est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ("Baker" pour analyse, en particules de 74 à 250 microns) en utilisant des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle comme éluants. Après élimination des impuretés de grand R_f , on recueille le 5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -[3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl]-1 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclopentane (1) désiré sous la forme d'une huile incolore pesant 1,19 g (rendement 97,2 %).

On peut en outre préparer les autres 2-descarboxy-2-(tétrazol-5-yl)-11,15-bis-(tétrahydropyran)-2-yl)-PGF_{2 α} intermédiaires de la présente invention en suivant le mode opératoire de l'exemple 6 en remplaçant l'hémiacétal (19) de l'exemple 6 par l'hémiacétale intermédiaire correspondant préparé conformément à l'exemple 5.

EXEMPLE 7. - 3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -[3 α -hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl]-1 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclopentane (2) :

On agite sous atmosphère d'azote à 25°C pendant 18 heures puis on concentre à l'évaporateur rotatif une solution de 300 mg (0,69 mmole) de 5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -[3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl]-1 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclopentane (1) dans 6,0 ml de mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau. L'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Mallinckrodt "CC-7" en particules de 74 à 149 microns) en utilisant comme éluant des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après élution des impuretés moins polaires, on recueille le 3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -[3 α -hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl]-1 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclo-

pentane (2) huileux incolore, pesant 235 mg (rendement 82,8 %).

On peut en outre préparer les autres composés de 2-descarboxy-2-tétrazol-5-yl-PGF_{2α} de la présente invention par les procédés de l'exemple 7, en remplaçant le composé intermédiaire de PGF_{2α} (1) de l'exemple 7 par le composé 2-descarboxy-2-tétrazol-5-yl-11,15-bis-(tétrahydropyran-2-yl)-PGF_{2α} intermédiaire correspondant préparé conformément à l'exemple 6.

10 EXEMPLE 8. - 4α-(tétrahydropyran-2-yloxy)-2α-[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-3β-[3α-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl]-cyclopentane (3) :

On ajoute goutte à goutte 0,63 ml de réactif de Jones à une solution, refroidie à -15°C sous atmosphère d'azote, de 645 mg (1,11 mmole) de 5α-hydroxy-3α-(tétrahydropyran-2-yloxy)-2β-[3α-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl]-1α-[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclopentane (1) dans 12 ml d'acétone de qualité "pour analyse". Au bout de 30 minutes à -10°C, on ajoute 0,63 ml de 2-propanol et on maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant encore 5 minutes, puis on y ajoute 75 ml d'acétate d'éthyle, on le lave avec trois fois 10 ml d'eau, on le déshydrate sur du sulfate de magnésium et on le concentre pour obtenir 542 mg (rendement 84 %) de 4α-(tétrahydropyran-2-yloxy)-2α-[6-tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-3β-[3α-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl]-cyclopentanone (3) incolore, à consistance huileuse.

25 EXEMPLE 9. - 4α-hydroxy-2α-[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-3β-(3α-hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopentanone (4) :

On agite sous atmosphère d'azote à 25°C pendant 20 heures puis on concentre à l'évaporateur rotatif une solution de 542 mg (0,93 mmole) de 4α-(tétrahydropyran-2-yloxy)-2α-[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-3β-[3α-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl]-cyclopentanone (3) dans 10 ml de mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau. L'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Mallinckrodt

"CC-7" en particules de 74 à 149 microns) en utilisant comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après l'éluion des impuretés moins polaires, on recueille la 4 α -hydroxy-2 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-3 β -(3 α -hydroxy-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopentanone (4) cristalline pesant 210 mg (rendement 54,4 %) et fondant à 93-96° après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On peut en outre préparer les autres composés 2-descarboxy-2-tétrazol-5-yl-PGE₂ de la présente invention en suivant les modes opératoires des exemples 8 et 9 et en remplaçant le composé (1) de l'exemple 8 par le composé 2-descarboxy-2-(tétrazol-5-yl)-11,15-bis-(tétrahydropyran-2-yl)-PGF_{2 α} correspondant préparé conformément à l'exemple 6.

15 EXEMPLE 10. - 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yl-oxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisnorprosta-
diénamide N-méthanesulfonylique (5) :

On ajoute 6,08 mg (12,2 mmoles) de solution 2,05 M de méthylsulfinylméthylure de sodium dans le diméthylsulfoxyde à une solution de 3,3 g (6,3 mmoles) de bromure de [4-(méthanesulfonylaminocarbonyl)-n-butyl]-triphénylphosphonium en atmosphère d'azote anhydre dans 6,0 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. On ajoute goutte à goutte à cette solution rouge d'ylure une solution de 900 mg (2,06 mmoles) de γ -hémiacétal de 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -[tétrahydropyran-2-yloxy]-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétaldéhyde (19) dans 2,0 ml de diméthylsulfoxyde anhydre, en une période de 20 minutes. Après une nouvelle période d'agitation de 18 heures à la température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée. La solution aqueuse basique est acidifiée à un pH égal à 3 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %. La solution acide est extraite avec trois fois 20 ml d'acétate d'éthyle et les extraits organiques rassemblés sont lavés une fois avec 10 ml d'eau, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés en donnant un résidu solide. Ce résidu solide est trituré avec de l'éther et filtré. Le filtrat est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ("Baker", de

qualité "pour analyse", en particules de 74 à 250 microns) en utilisant comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après élimination des impuretés de R_f élevé, on recueille le 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (5) désiré, sous la forme d'une huile incolore pesant 924 mg (rendement 71,0 %).

On peut en outre faire la synthèse des autres carboxamides N-alkylsulfonyliques de 11,15-bis-(THP)-PGF_{2 α} intermédiaires de la présente invention en suivant le mode opératoire de l'exemple 10, en remplaçant le sel de N-méthanesulfonylphosphonium de l'exemple 10 par le sel de N-alkylsulfonylphosphonium correspondant et en remplaçant l'hémiacétal (19) de l'exemple 10 par l'hémiacétal intermédiaire correspondant de l'exemple 5.

EXEMPLE 11. - 9 α ,11 α ,15 α -trihydroxy-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (6)

On agite sous atmosphère d'azote à 25° pendant 18 heures puis on concentre à l'évaporateur rotatif, une solution de 427 mg (0,67 mmole) de 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (5) dans 10,0 ml d'un mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau. L'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Mallinckrodt "CC-7" en particules de 74 à 149 microns) en utilisant comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après élution des impuretés moins polaires, on recueille le 9 α ,11 α ,15 α -trihydroxy-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (6) cristallin incolore pesant 149 mg (rendement 48,0 %), qui fond à 102-104°C après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane.

On peut en outre faire la synthèse des autres carboxamides N-alkylsulfonyliques de PGF_{2 α} de la présente invention en suivant le mode opératoire de l'exemple 1, en remplaçant le composé (5) de l'exemple 11 par le N-alkylsulfonyl-carboxamide de 11,15-bis-(THP)-PGF_{2 α} intermédiaire correspondant de l'exemple 10.

EXEMPLE 12. - 9-oxo-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (7) :

On ajoute goutte à goutte 0,45 ml de réactif de Jones à une solution refroidie à -15°C sous atmosphère d'azote de 487 mg (0,77 mmole) de 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (5) dans 15 ml d'acétone de qualité "pour analyse". Au bout de 30 minutes à -10°C, on ajoute 0,45 ml de 2-propanol et on maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant encore 5 minutes puis on y ajoute 75 ml d'acétate d'éthyle, on le lave avec trois fois 10 ml d'eau, on le déshydrate sur du sulfate de magnésium et on le concentre pour obtenir 480 mg (rendement 98,5 %) de 9-oxo-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (7) huileux incolore.

EXEMPLE 13. - 9-oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (8) :

On agite sous atmosphère d'azote à 25° pendant 20 heures puis on concentre à l'évaporateur rotatif une solution de 480 mg (0,76 mmole) de 9-oxo-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (7) dans 15 ml de mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau. L'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Mallinckrodt "CC-7" en particules de 74 à 149 microns) en utilisant comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après élution des impuretés moins polaires, on recueille le 9-oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (8) cristallin pesant 182 mg (rendement 51,8 %) fondant à 125-125,5° après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane.

On peut en outre faire la synthèse des autres N-alkylsulfonylcarboxamides de PGE₂ de la présente invention conformément aux procédés des exemples 12 et 13, en remplaçant

M

le composé (5) de l'exemple 12 par le N-alkylsulfonylcarboxamide de 11,15-bis-(THP)-PGF_{2α} intermédiaire correspondant obtenu dans l'exemple 10.

EXEMPLE 14. - 9α-hydroxy-11α,15α-bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl-ω-trisnorprostadiénamide N-acétylique (9) :

On ajoute 6,08 ml (12,2 mmoles) de solution 2,05 M de méthylsulfinylméthylure de sodium dans le diméthylsulfoxyde à une solution de 3,02 g (6,3 mmoles) de bromure de [4-(acétylamino-carbonyl)-n-butyl]-triphénylphosphonium en atmosphère d'azote anhydre dans 6,0 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. On ajoute goutte à goutte à cette solution rouge d'ylure une solution de 900 mg (2,06 mmoles) de η -hémiacétal de 2-[5α-hydroxy-3α-(tétrahydropyran-2-yloxy)-2β-(3α-[tétrahydropyran-2-yloxy]-5-phényl-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1α-yl]-acétaldéhyde (19) dans 2,0 ml de diméthylsulfoxyde anhydre en une période de 20 minutes. Après une nouvelle période d'agitation de 18 heures à la température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur un mélange d'eau et de glace. La solution aqueuse basique est acidifiée à un pH d'environ 3 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %. La solution acide est extraite avec trois fois 20 ml à l'acétate d'éthyle et les extraits organiques rassemblés sont lavés une fois avec 10 ml d'eau, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés en donnant un résidu solide. Ce résidu solide est trituré à l'éther et filtré. Le filtrat est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (gel de silice "Baker" de qualité "pour analyse", en particules de 74 à 250 microns) en utilisant comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après élimination des impuretés de R_f élevé, on recueille le 9α-hydroxy-11α,15α-bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl-ω-trisnorprostadiénamide N-acétylique (9) désiré sous la forme d'huile incolore, en quantité de 800 mg (rendement 65,0 %).

On peut en outre faire la synthèse des autres carboxamides N-alcanoyliques ou N-benzoyliques de 11,15-bis-(THP)-PGF_{2α} de la présente invention en suivant le mode opératoire de l'exemple 14, en remplaçant le sel de N-acétylphosphonium

R

de cet exemple par le sel de N-alcanoylphosphonium ou de N-benzoylphosphonium correspondant et en remplaçant l'hémiacétal (19) de l'exemple 14 par l'hémiacétal intermédiaire correspondant venant de l'exemple 5.

5 EXEMPLE 15. - 9 α ,11 α ,15 α -trihydroxy-5-cis-13-trans-17-phényl-
 ω -trisorprostadiénamide N-acétylique (10) :

On agite sous atmosphère d'azote à 25° pendant 18 heures puis on concentre à l'évaporateur rotatif une solution de 179 mg (0,30 mmole) de 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydro-
 10 pyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-acétylique (9) dans 6,0 ml d'un mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau. L'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Mallinckrodt "CC-7" en particules de 74 à 149 microns) en
 15 utilisant comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après élution des impuretés moins polaires, on recueille le 9 α ,11 α ,15 α -trihydro-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-acétylique (10) cristallin incolore pesant 75 mg (rendement 58,3 %), qui fond à 97-97,5° après
 20 recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane.

On peut en outre faire la synthèse des autres carboxamides N-alcanoyliques ou N-benzoyliques de PGF_{2 α} de la présente invention en suivant le mode opératoire de l'exemple 15,
 25 en remplaçant le composé (9) de cet exemple par le N-alcanoyl- ou N-benzoylcarboxamide de 11,15-bis-(THP)-PGF_{2 α} intermédiaire correspondant venant de l'exemple 14.

30 EXEMPLE 16. - 9-oxo-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-
cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide
N-acétylique (11) :

On ajoute goutte à goutte 0,20 ml de réactif de Jones à une solution refroidie à -15° sous atmosphère d'azote de 202 mg (0,34 mmole) de 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydro-
 35 xypyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-acétylique (9) dans 10 ml d'acétone de qualité "pour analyse". Au bout de 30 minutes à -10°, on ajoute 0,20 ml de 2-propanol et on maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant encore 5 minutes, puis on y ajoute 75 ml d'acétate

d'éthyle, on lave le mélange avec trois fois 10 ml d'eau, on le déshydrate sur du sulfate de magnésium et on le concentre pour obtenir 185 mg (rendement 91,4 %) de 9-oxo-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-acétylique (11) huileux incolore.

EXEMPLE 17. - 9-oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-acétylique (12) :

On agite sous atmosphère d'azote à 25° pendant 20 heures puis on concentre à l'évaporateur rotatif une solution de 185 mg (0,31 mmole) de 9-oxo-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-acétylique (11) dans 10 ml d'un mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau. L'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Mallinckrodt "CC-7" en particules de 74 à 149 microns), en utilisant des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle comme éluants. Après élution des impuretés moins polaires, on recueille le 9-oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-5-cis-13-trans-17-phényl- ω -trisorprostadiénamide N-acétylique (12) cristallin pesant 71 mg (rendement 55,4 %), fondant à 89-91° après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On peut en outre faire la synthèse des autres carboxamides N-alcanoyliques ou N-benzoyliques de PGE₂ de la présente invention en suivant le mode opératoire des exemples 16 et 17 en remplaçant le composé (9) de l'exemple 16 par le N-alcanoyl- ou N-benzoyl-carboxamide de 11,15-bis-(THP)-PGF_{2 α} intermédiaire correspondant, venant de l'exemple 14.

EXEMPLE 18. - γ -lactone d'acide 2-[3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétique (21) :

En remplaçant le 2-oxo-4-phénylbutylphosphonate diméthylrique 13 de l'exemple 1 par 15,4 g (56,2 mmoles) de 2-oxo-3,3-diméthyl-4-(2-furyl)-butylphosphonate diméthylrique 20 et en utilisant 12,5 g (4,70 mmoles) de la lactone de départ de l'exemple 1, en suivant les modes opératoires des exemples 1, 2 et 3, on prépare 4,08 g (67 %) de la γ -lactone d'acide 2-[3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétique 21 désirée.

C

EXEMPLE 19. - γ -hémiacétal de 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétaldéhyde (22) :

5 En remplaçant la dihydroxylactone 16 de départ de l'exemple 4 par 4,08 g de γ -lactone d'acide 2-[3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétique 21 et en suivant les modes opératoires des exemples 4 et 5, on prépare 5,0 g (77 %) du γ -hémiacétal de 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétaldéhyde 22 désiré.

EXEMPLE 20. - 5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -[3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl]-1 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclopentane (23) :

15 On ajoute 7,75 ml (14,5 mmoles) d'une solution 1,87 M de méthylsulfinylméthylure de sodium dans le diméthylsulfoxyde à une solution de 3,50 g (7,5 mmoles) de bromure de 20 [4-(tétrazol-5-yl)-n-butyl]-triphénylphosphonium en atmosphère d'azote anhydre dans 7,0 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. On ajoute goutte à goutte à cette solution rouge de l'ylure, une solution de 1,22 g (2,50 mmoles) de γ -hémiacétal de 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-1-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétaldéhyde 22 dans 2,0 ml de diméthylsulfoxyde anhydre, en une période de 20 minutes. Après une nouvelle période d'agitation de 18 heures à la température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée. La solution aqueuse basique est acidifiée à un pH égal à 3 environ par 30 addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %. La solution acide est extraite avec trois fois 20 ml d'acétate d'éthyle et les extraits organiques rassemblés sont lavés une fois avec 10 ml d'eau, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés en donnant un résidu solide. Ce résidu solide est 35 trituré à l'éther et filtré. Le filtrat est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ("Baker" de qualité "pour analyse", en particules de 74 à 250 microns) en utilisant

comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après élimination des impuretés de R_f élevé, on recueille 1,13 g (rendement 83,5 %) du 5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -[3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl]-1 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclopentane (23) désiré, sous la forme d'une huile incolore.

EXEMPLE 21. - 3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -[3 α -hydroxy-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl]-1 α -6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclopentane (24) :

On agite sous atmosphère d'azote à 25° pendant 18 heures, puis on concentre à l'évaporateur rotatif une solution de 45,1 mg (0,84 mmole) de 5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -[3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl]-1 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclopentane (23) dans 10,0 ml de mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau. L'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice en particules de 74 à 149 microns en utilisant comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après l'élu-
tion des impuretés moins polaires, on recueille 89 mg de 3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -[3 α -hydroxy]-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl]-1 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclopentane (24) huileux incolore.

EXEMPLE 22. - 4 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-3 β -[3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl]-cyclopentanone (25) :

On ajoute goutte à goutte 0,615 ml de réactif de Jones à une solution refroidie à -15° sous atmosphère d'azote de 662 mg (1,22 mmole) de 5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -[3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl]-1 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-cyclopentane (23) dans 15 ml d'acétone de qualité "pour analyse". Au bout de 15 minutes à -10°, on ajoute 0,615 ml de 2-propanol et on maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant encore 5 minutes puis on y ajoute 75 ml d'acétate d'éthyle, on le lave avec trois fois 10 ml d'eau,

on le déshydrate sur du sulfate de magnésium et on le concentre pour obtenir 477 mg de 4 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-3 β -(3 α -tétrahydropyran-2-yloxy)-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl]-cyclopentanone (25) huileuse incolore.

EXEMPLE 23. - 4 α -hydroxy-2 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-3 β -(3 α -hydroxy-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-1-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopentanone (26) :

On agite sous atmosphère d'azote à 25° pendant 20 heures, puis on concentre à l'évaporateur rotatif une solution de 489 mg de 4 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 α -[6-tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-3 β -[3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl]-cyclopentanone (25) dans 10 ml d'un mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau. L'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Mallinckrodt "CC-7" en particules de 74 à 149 microns) en utilisant comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après élution des impuretés moins polaires, on recueille 157 mg de 4 α -hydroxy-2 α -[6-(tétrazol-5-yl)-cis-2-hexén-1-yl]-3 β -(3 α -hydroxy-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-1-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopentanone (26) huileuse.

EXEMPLE 24. - 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy-5-cis-13-trans-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω)-trisnorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (27) :

On ajoute 7,75 ml (14,5 mmoles) d'une solution de méthylsulfinylméthylure de sodium 1,87 M dans le diméthylsulfoxyde à une solution de 3,9 g (7,5 mmoles) de bromure de [4-(méthanesulfonylaminocarbonyl)-n-butyl]-triphénylphosphonium en atmosphère d'azote anhydre dans 8,0 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. On ajoute goutte à goutte à cette solution rouge de l'ylure une solution de 1,22 g (2,50 mmoles) de γ -hémiacétal de 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tétrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -[tétrahydropyran-2-yloxy]-4,4-diméthyl-5-(2-furyl)-trans-1-pentén-1-yl)-cyclopent-1 α -yl]-acétaldéhyde (22) dans 5,0 ml de diméthylsulfoxyde anhydre, en une période de 20 minutes. Après une nouvelle période d'agitation de 18 heures à la température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée.

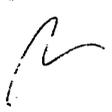
La solution aqueuse basique est acidifiée à un pH d'environ 3 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La solution acide est extraite avec trois fois 20 ml d'acétate d'éthyle et les extraits organiques rassemblés sont lavés une
 5 fois avec 10 ml d'eau, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés en donnant un résidu solide. Ce résidu solide est trituré à l'éther et filtré. Le filtrat est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ("Baker" de qualité "pour analyse", en particules de 74 à 250 microns) en
 10 utilisant comme éluants de la diméthylamine à 2 % dans l'acétate d'éthyle, puis du méthanol à 10 % dans le chlorure de méthylène. Après élimination des impuretés de R_f élevé, on recueille le 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (27) sous la forme d'une huile incolore pesant 1,14 g.

EXEMPLE 25. - 9 α ,11 α ,15 α -trihydroxy-5-cis-13-trans-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (28) :

20 On agite sous atmosphère d'azote à 25° pendant 18 heures puis on concentre à l'évaporateur rotatif une solution de 461 mg (0,72 mmole) de 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (27) dans 10,0 ml
 25 d'un mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau. L'huile brute résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Mallinckrodt "CC-7" en particules de 74 à 149 microns) en utilisant comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Après élution des impuretés moins polaires, on recueille le 9 α ,11 α ,15 α -trihydroxy-5-cis-13-trans-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (28) huileux incolore, pesant
 30 151 mg.

EXEMPLE 26. - 9-oxo-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (29) :

On ajoute goutte à goutte 0,54 ml de réactif de Jones à une solution refroidie à -15° sous atmosphère d'azote



de 680 mg (1,06 mmole) de 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydro-
 pyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -
 trisnorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (27) dans 15 ml
 d'acétone de qualité "pour analyse". Après 15 minutes à -10°,
 5 on ajoute 0,54 ml de 2-propanol et on maintient le mélange réac-
 tionnel sous agitation pendant encore 5 minutes, puis on y
 ajoute 75 ml d'acétate d'éthyle, on le lave avec trois fois
 10 ml d'eau, on le déshydrate sur du sulfate de magnésium et
 on le concentre pour obtenir 489 mg de 9-oxo-11 α ,15 α -bis-
 (tétrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-16,16-diméthyl-17-
 (2-furyl)- ω -trisnorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (29)
 huileux incolore.

EXEMPLE 27. - 9-oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-5-cis-13-trans-16,16-
 diméthyl-17-(2-furyl)- -trisnorprostadiénamide
 15 N-méthanesulfonylique (30) :

Une solution de 489 mg de 9-oxo-11 α ,15 α -bis-(tétra-
 hydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)-
 ω -trisnorprostadiénamide N-méthanesulfonylique (29) dans 10 ml
 d'un mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau
 20 est agitée sous atmosphère d'azote à 25° pendant 20 heures puis
 concentrée à l'évaporateur rotatif. L'huile brute résultante
 est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice
 (Mallinckrodt "CC-7" en particules de 74 à 149 microns) en uti-
 lisant comme éluants des mélanges de chloroforme et d'acétate
 25 d'éthyle. Après élution des impuretés moins polaires, on re-
 cueille le 9-oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-5-cis-13-trans-16,16-dimé-
 thyl-17-(2-furyl)- ω -trisnorprostadiénamide N-méthanesulfonyli-
 que (30) huileux pesant 157 mg.

EXEMPLE 28. - 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-
 30 16,16-diméthyl-17-(2-furyl)-trans-13- -trisnor-
 prosténamide N-méthanesulfonylique (30) :

Une solution refroidie à -20° de 1,0 mmole de
 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy-5-cis-13-trans-
 16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisnorprostadiénamide N-méthanesul-
 35 fonylique (27) dans 50 ml de méthanol est hydrogénée dans un
 appareil d'hydrogénation à la pression atmosphérique en utili-
 sant 1 g de palladium fixé à 10 % sur du carbone comme cataly-
 seur, et une atmosphère d'hydrogène. Lorsque l'hydrogénation

est essentiellement terminée, le catalyseur peut être séparé du mélange réactionnel par filtration et le solvant peut être chassé sous vide du filtrat résultant. Le résidu peut ensuite être purifié par des opérations classiques, par exemple par chromatographie sur colonne ou chromatographie en phase li-

5 quide à haute pression, pour obtenir le composé indiqué dans le titre.

On peut en outre faire la synthèse des autres 11,15-bis-(THP)-PGF_{1α} intermédiaires de la présente invention par le procédé de l'exemple 28, en remplaçant dans cet exem-

10 ple le composé (27) par le composé 11,15-bis-(THP)-PGF_{2α} intermédiaire correspondant venant de l'exemple 6, 10, 14, 20 ou 24.

EXEMPLE 29. - 9α,11α,15α-trihydroxy-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)-
trans-13-ω-trisnorprosténamide N-méthanesulfony-
lique (31) :

15

Une solution de 1,0 mmole de 9α-hydroxy-11α,15α-bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)-trans-13-ω-trisnorprosténamide N-méthanesulfonylique (30) dans

20 10,0 ml d'un mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau est agitée sous atmosphère d'azote à 25° pendant environ 18 heures, puis concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu peut ensuite être purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (en particules de 74 à 149 microns)

25 pour former le composé indiqué dans le titre.

On peut en outre faire la synthèse des autres composés de PGF_{1α} de la présente invention en suivant le mode opératoire de l'exemple 29 et en remplaçant le composé 30 de cet exemple par le composé intermédiaire de 11,15-(THP)-PGF_{1α} correspondant, venant de l'exemple 28.

30

EXEMPLE 30. - 9-oxo-11α,15α-bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-13-
trans-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)-ω-trisnorpros-
tinamide N-méthanesulfonylique (32) :

On ajoute goutte à goutte 0,54 ml de réactif de Jones à une solution refroidie à -15° sous atmosphère d'azote de 1,0 mmole de 9α-hydroxy-13-trans-11α,15α-bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)-ω-trisnorprosténamide N-méthanesulfonylique (30) dans 15 ml d'acétone de qualité.

35

M

"pour analyse". Au bout de 15 minutes à -10° , on ajoute 0,54 ml de 2-propanol et on maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant encore 5 minutes, puis on le purifie par extraction pour obtenir le composé indiqué dans le titre.

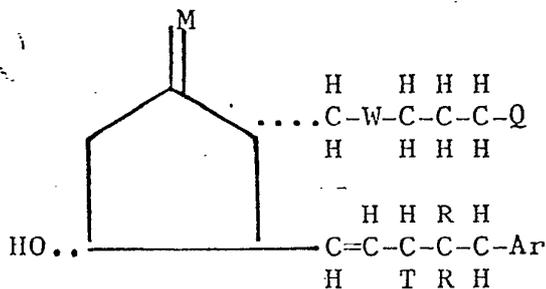
5 EXEMPLE 31. - 9-oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)-(-)-trisinorprosténa¹mide N-méthanesulfonylique (33) :

On agite sous atmosphère d'azote à 25° pendant environ 20 heures, puis on concentre à l'évaporateur rotatif une
 10 solution de 1,0 mmole de 9-oxo-11 α ,15 α -bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-13-trans-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)-(-)-trisinorprosténa-
 mide N-méthanesulfonylique (32) dans 10 ml d'un mélange à 65:35 d'acide acétique cristallisable et d'eau. On peut purifier
 le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice
 15 (en particules de 74 à 149 microns) pour obtenir le composé
 indiqué dans le titre.

On peut en outre faire la synthèse des autres composés de PGE₁ de la présente invention par les procédés des
 exemples 30 et 31 en remplaçant le composé 31 de l'exemple 30
 20 par le composé intermédiaire de 11,15-bis-(THP)-PGF_{1 α} correspondant, obtenu dans l'exemple 28.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé répondant à la formule :

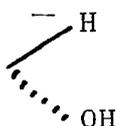


dans laquelle Ar est un groupe phényle, 1-thiényle, 2-thiényle, 1-furyle ou 2-furyle ou encore un groupe phényle monosubstitué dont le substituant est un atome de fluor, un atome de chlore, un groupe méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou phényle, les symboles R, qui sont identiques ou différents, représentent chacun un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène ;

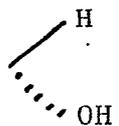
Q est un groupe tétrazol-5-yle ou $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-NHR}^2$;

R² est un groupe alcanoyle contenant 2 à 5 atomes de carbone, un groupe benzoyle ou un groupe alkylsulfonyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ;

W est un groupe éthylène ou cis-vinylène ;

M est un groupe oxo ou  ;

T est un groupe α -hydroxyle ou β -hydroxyle ;

à condition que, lorsque M est un groupe  et R, un atome

d'hydrogène, Q soit un groupe tétrazol-5-yle ;

caractérisé en ce qu'il consiste à éliminer les groupes protégeant les groupes hydroxyle du composé correspondant dans lequel les groupes hydroxyle occupant les positions 11 et 15 sont protégés par des groupes protecteurs labiles à réaction douce.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le groupe protecteur labile à réaction douce est le groupe tétrahydropyran-2-yle ou diméthyl-t-butyl-silyle.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le composé devant être préparé est la 2-descarboxy-2-(tétrazol-5-yl)-17-phényl- ω -trisorprostaglandine E₂.

4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le composé devant être préparé est la 2-descarboxy-2-(tétrazol-5-yl)-17-phényl- ω -trisorprostaglandine F₂.

5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le composé devant être préparé est le N-acétyl-carboxamide de 17-phényl- ω -trisorprostaglandine E₂.

6. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le composé devant être préparé est le N-méthane-sulfonyl-carboxamide de 17-phényl- ω -trisorprostaglandine E₂.

7. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le composé devant être préparé est la 2-descarboxy-2-(tétrazol-5-yl)-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisorprostaglandine E₂.

8. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le composé devant être préparé est la N-acétyl-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisorprostaglandine E₂.

9. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le composé devant être préparé est la N-méthane-sulfonyl-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisorprostaglandine E₂.

10. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le composé devant être préparé est la N-méthane-sulfonyl-16,16-diméthyl-17-(2-furyl)- ω -trisorprostaglandine F₂.

