

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 16.02.93.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 19.08.94 Bulletin 94/33.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

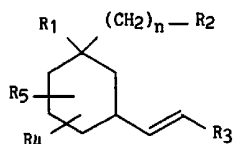
⑦2 Inventeur(s) : Girart Jean-Pierre, Hullot Pierre, Bonne Claude, Rossi Jean-Claude, Escale Roger Emile et Muller Agnès.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Nouveaux composés (cyclohexyl)alcéniques, leurs procédés de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

⑤7 L'invention concerne les composés de formule:



(I)

dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et n sont tels que définis dans la description, leurs énantiomères et diastéréoisomères, leurs isomères Z et E, et leurs sels d'addition à une base ou à un acide pharmaceutiquement acceptable.
Médicaments.



La présente invention concerne de nouveaux composés (cyclohexyl)alcéniques, leurs procédés de préparations, et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 Le leukotriène B₄ (LTB₄) est un acide icosatétraénoïque dihydroxylé issu du métabolisme de l'acide arachidonique. Il est produit par de nombreuses cellules telles que les neutrophiles, les monocytes et les macrophages. Le LTB₄ est connu pour être un acteur important de l'activation de nombreuses fonctions des neutrophiles. Il stimule l'agrégation et la dégranulation des neutrophiles humains, il induit le
10 chimiotactisme des leukocytes et est un promoteur de la génération des radicaux superoxide.

Par conséquent, le LTB₄ apparaît comme un important médiateur de l'inflammation.

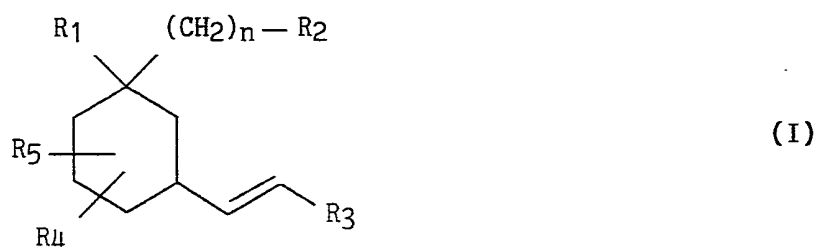
Chez l'homme, le LTB₄ a été notamment détecté dans le liquide synovial
15 rhumatoïde, dans les fluides arthritiques de malades atteints de goutte, dans les muqueuses gastrointestinales inflammées et dans la peau des personnes atteintes de psoriasis (Critical Reviews in Immunology 1990, vol. 10 (1), p 1-12).

Les neutrophiles et de nombreuses autres cellules possèdent des récepteurs
20 membranaires spécifiques au LTB₄, qui médient la plupart des réponses de ces cellules au LTB₄.

Des antagonistes spécifiques des récepteurs du LTB₄ seraient donc utiles pour le clinicien dans le traitement de nombreuses conditions ou maladies inflammatoires où le LTB₄ intervient comme facteur pathologique.

La demanderesse a découvert de nouveaux composés (cyclohexyl)alcéniques qui sont de puissants antagonistes des récepteurs LTB₄.

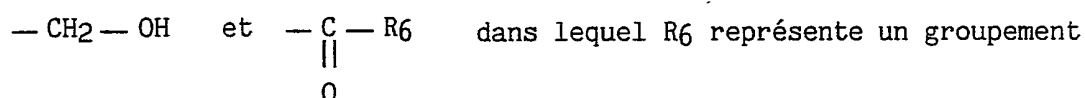
Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- n représente un entier de 1 à 8,
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi hydroxy et alkoxy,

- 10 - R₂ représente un radical choisi parmi :

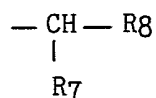


choisi parmi hydroxyle, alkoxy, et $\begin{array}{c} \text{R}_9 \\ \diagup \\ \text{—N} \\ \diagdown \\ \text{R}_{10} \end{array}$ dans lequel R₉ et R₁₀

représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, et thiomorpholine ;

15

- R₃ représente un groupement de formule :



dans lequel R₇ représente un radical choisi parmi hydroxy, alkoxy, et -O-R_A dans lequel R_A représente un acyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,

20

et R₈ représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 12 atomes de carbone non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi :

- . hydroxyle,
- 5 . halogène,
- . aryle non substitué,
- . aryle substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, hydroxy, alkyle, alkoxy, et trifluorométhyle,
- . cycloalkyle non substitué,
- 10 . cycloalkyle substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle, oxo, et alkoxy,

R₈ pouvant éventuellement contenir dans son squelette carboné :

- un ou deux hétéroatomes choisis parmi azote, soufre, et oxygène,
- une ou plusieurs liaisons insaturées,

- 15 - R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, un radical choisi parmi hydrogène et alkyle,

ou bien, R₄ et R₅ forment ensemble avec le cyclohexane qui les porte un groupement 1,2,3,4-tetrahydronaphtalène ou un groupement perhydro-naphtalène,

- 20 étant entendu que lors de la description de la formule (I), et sauf précisions contraires :

- les termes "alkyle", "alkoxy" et "acyle" désignent des groupements linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou naphtyle,

- 25 - le terme "liaison insaturée" désigne une double ou une triple liaison,
- le terme "cycloalkyle" désigne un groupement de 3 à 7 atomes de carbone,

leurs énantiomères et diastéréoisomères,
leurs isomères Z et E,

et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

De façon particulière, les radicaux alkyles présents dans les différents substituants de la formule (I) peuvent être choisis parmi méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, 5 pentyle ou n-pentyle, hexyle ou n-hexyle, ainsi que, dans le cas de R₈, également parmi heptyle, n-heptyle, octyle, n-octyle, nonyle, n-nonyle, décyle, n-décyle, undécyle, n-undécyle, dodécyle, et n-dodécyle.

Les radicaux alcoxy présents dans les substituants de la formule (I) 10 peuvent être choisis parmi méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, et hexyloxy.

Les halogènes présents dans les substituants de la formule (I) peuvent être choisis parmi le brome, le chlore, le fluor, et l'iode.

Les cycloalkyles présents dans les substituants de la formule (I) 15 peuvent être choisis parmi cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, et cycloheptyle.

Les groupes O-protecteurs éventuellement présents dans le substituant R₇ sont les groupes O-protecteurs connus de l'homme de l'art et de préférence ceux qui sont éliminables par hydrolyse acide douce, tels 20 que les groupes tert-butyldiméthylsilyl, tetrahydropyran-2-yle, et méthoxy-méthyle, méthyldiphénylsilyl, et tert-butyldiphénylsilyl.

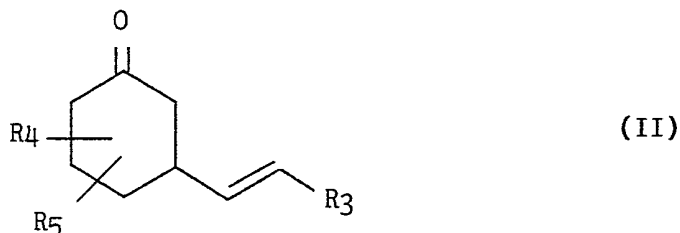
Les groupements $-(CH_2)_n-$ présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthylène, éthylène, triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène, hexaméthylène, heptaméthylène, et octaméthylène.

25 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les composés de l'invention, on peut citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, tartrique, malique, maléique, fumarique, oxalique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, camphorique, et 30 citrique.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour salifier les composés utilisés selon l'invention, on peut citer, à titre d'exemples et de façon non limitative la soude, la potasse, la triéthylamine, la diéthylamine, l'éthanolamine, l'arginine, la lysine, et la diéthanolamine.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que :

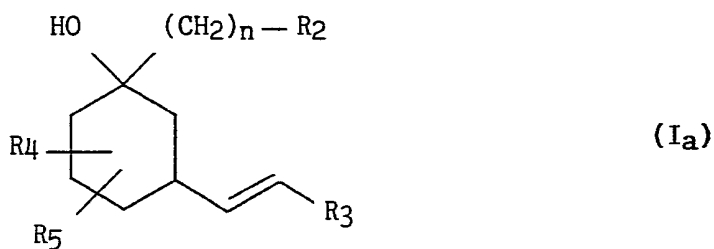
on fait réagir un composé de formule (II) :



dans laquelle R₃, R₄, et R₅ sont tels que décrits dans la formule (I) avec un composé de formule (III) :



dans laquelle R₂ et n sont tels que décrits dans la formule (I) pour obtenir le composé de formule (I_a) correspondant :

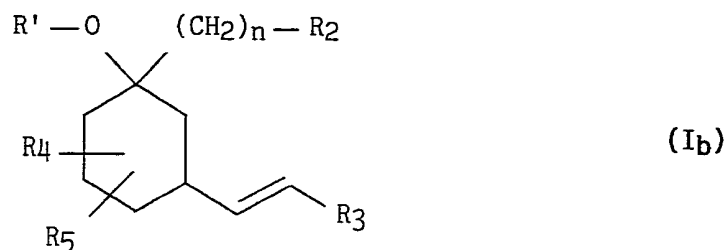


dans laquelle R₁, R₃, R₄, R₅ et n sont tels que définis précédemment, qui peuvent être, si on le désire,

- soit soumis à l'action d'un composé de formule (IV) :

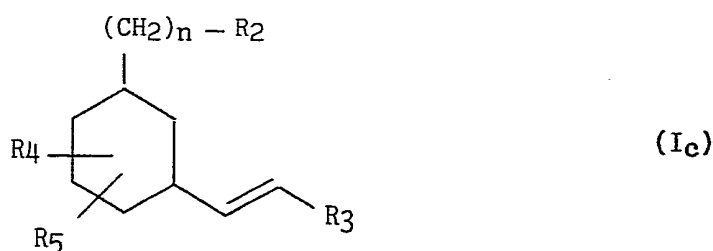


dans laquelle R' représente un alkyle pour obtenir les composés de formule (I_b) :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et n sont tels que définis précédemment,

- soit soumis au chlorure de tosylo puis à une réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium pour conduire au composé de formule (Ic) :



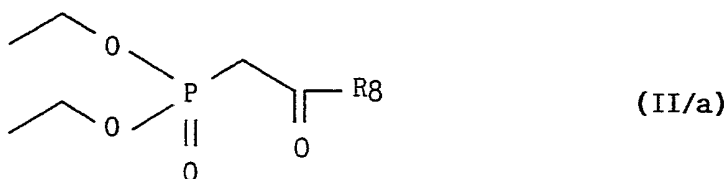
dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et n sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a), (I/b), et (I/c) formant l'ensemble des composés de formule (I) selon l'invention,

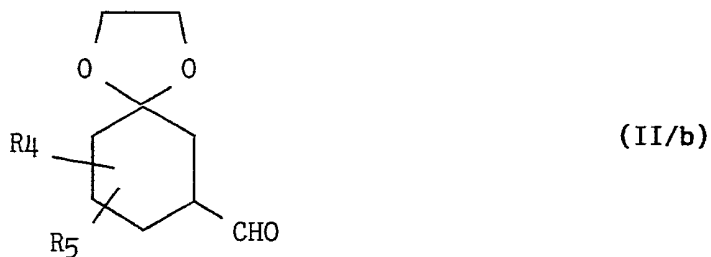
composés de formule (I) qui sont, si on le désire, séparés en leurs différents énantiomères ou diastéréoisomères, et salifiés le cas échéant avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Les matières premières utilisées dans le procédé précédemment décrit sont soit commerciales, soit aisément accessibles, à l'homme de l'art selon des procédés connus dans la littérature ou proposés lors des exemples de préparations décrits ci-après dans cette demande.

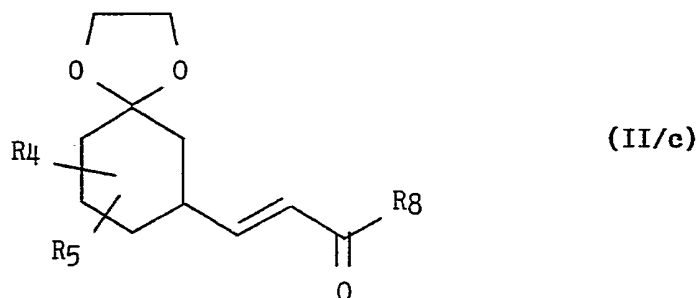
Les composés de formule (II) sont aisément accessibles à l'homme de l'art par réaction d'un composé de formule (II/a) :



dans laquelle R₈ est telle que décrit dans la formule (I) (obtenu selon la méthode de SAVIGNAC P. et al, Tetrahedron Letters, 1976, pp 2829-2832) avec un composé de formule (II/b) :

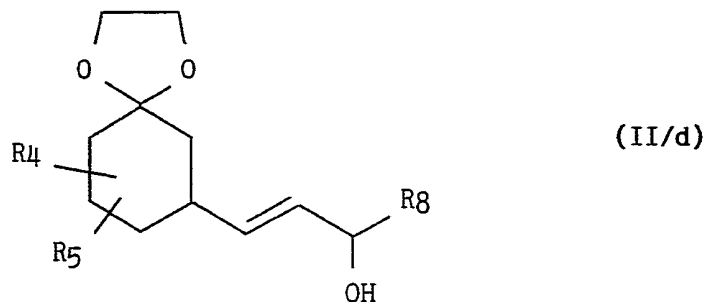


dans laquelle R₄ et R₅ sont tels que définis dans la formule (I), pour obtenir (selon la méthode de TAKACS J.M. et al. Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, pp 1257-1260) un composé de formule (II/c) :

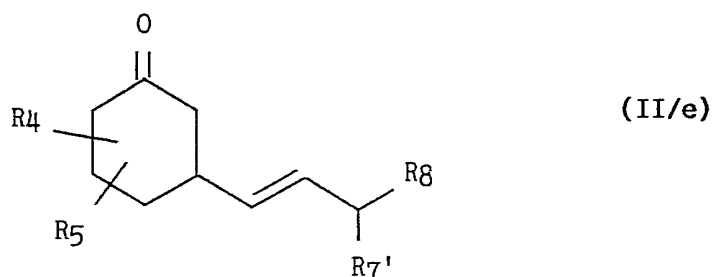


dans laquelle R₄, R₅ et R₈ sont tels que définis précédemment,

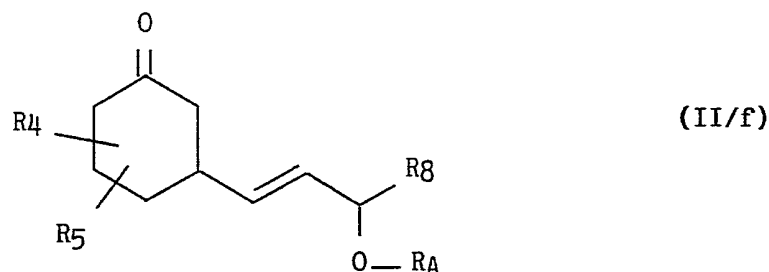
composé de formule (II/c) qui est ensuite réduit pour obtenir un composé de formule (II/d) :



dans laquelle R₄, R₅ et R₈ sont tels que définis précédemment, qui est ensuite déprotégé, après une éventuelle alkylation de la fonction hydroxyle, pour obtenir le composé de formule (II/e) :



dans laquelle R₄, R₅ et R₈ sont tels que définis précédemment et R₇' représente un radical hydroxy ou alkoxy, composé de formule (II/e) dont, le cas échéant, la fonction hydroxy peut être acylée ou protégée par greffage d'un groupement O-protecteur pour donner un composé de formule (II/f) :



dans laquelle R₄, R₅ et R₈ sont tels que définis précédemment, et R_A est tel que défini dans la formule (I), les composés de formule (II/e) et (II/f) formant l'ensemble des composés de formule (II).

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que la séparation des diastéréoisomères se réalise par chromatographie sur colonne.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que la séparation des diastéréoisomères se réalise par chromatographie sur colonne et en ce que le groupement R₇ des composés de formule (I) représente un groupement tert-butyldiméthylsilyloxy.

La demanderesse a découvert que les composés de l'invention possédaient une remarquable activité antagoniste du LBT₄. Ils présentent notamment une très haute affinité pour les récepteurs du LBT₄.

5 Cette capacité de liaison très importante est mise en évidence dans l'exemple A du présent document (Etude de liaison des composés de l'invention aux récepteurs du LBT₄).

10 La forte activité antagoniste du LBT₄ révélée par les composés de l'invention est démontrée aux exemples B et C du présent document (Exemple B : Etude de l'activité des composés de l'invention sur le chimiotactisme des PMN humains in vitro et Exemple C : Etude de l'activité des composés de l'invention sur la contraction de bandelettes de poumon).

15 Les composés de l'invention apparaissent donc comme de puissants antagonistes des récepteurs du LBT₄ et des mécanismes pathologiques dont LBT₄ est le médiateur.

De par leur action, les composés de l'invention sont donc de nouveaux candidats pour le traitement et la prévention des maladies inflammatoires et des conditions inflammatoires pathologiques.

20 Les composés de l'invention sont par conséquent utiles dans le traitement et la prévention de l'inflammation chronique ou aiguë, articulaire, pulmonaire, cutanée, ou rénale et notamment dans la prévention et le traitement de l'arthrite, de la polyarthrite rhumatoïde, de l'ostéo-arthrose, du psoriasis, des maladies allergiques, de l'asthme, des maladies inflammatoires de l'intestin, des ulcères gastro-intestinaux, 25 de l'ischémie, de l'athérosclérose, de la détresse respiratoire, et du choc septique.

30 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un des composés de formule (I), ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients inertes non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent à l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou pulmonaire et notamment les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les comprimés simples, pelliculés ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, pommades, et les gels dermiques.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 100 mg par 24 heures en 1 à 2 prises.

Les préparations suivantes décrites sont utiles dans la synthèse des composés de l'invention. Elles ne font pas partie de l'invention.

DONNEES TECHNIQUES :

CHROMATOGRAPHIE :

- Chromatographie sur couche mince (CCM) : gel de silice 60 F254 (Merck)
- Chromatographie sur colonne ouverte : silice Matrex, 60 Å, 70-200 mesh
silice Matrex, 60 Å, 35-70 mesh
(Société Amicon)
- Chromatographie en phase vapeur (CPV) :
 - . Appareil Delsi 30
 - Injecteur split-splitless (rapport de division : 1/20).
 - Détecteur à ionisation de flamme d'hydrogène.
 - Colonne capillaire silice fondue (l = 30 m, Ø = 0,32 mm, film de 1 µm DB5).
 - Gaz vecteur : hélium, débit 2 cm³/min.
 - Intégrateur-calculateur : Enika 21.
 - Ti : température d'injection.
 - program : programmation de la température du four en °C/min.
 - tr : temps de rétention en secondes.

POINT DE FUSION :

Les points de fusion (F) sont pris dans des tubes capillaires sur un appareil BUCHI TOTTOLI et ne sont pas corrigés.

INFRA ROUGE :

- 5 Les spectres infra-rouge (IR) sont enregistrés sur un appareil BECKMANN ACCU-LAB-2, en films sur cellules de chlorure de sodium (NaCl) pour les liquides, ou en pastilles de bromure de potassium (KBr) pour les solides.

RESONNANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (RMN)

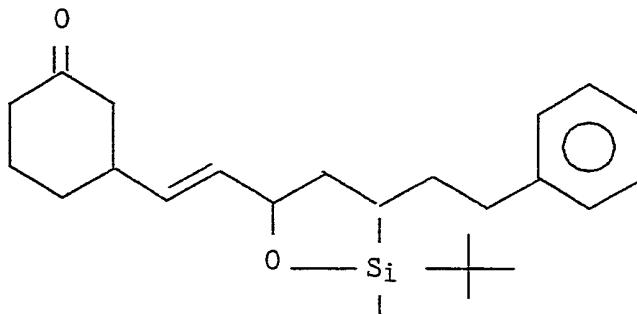
- 10 Les spectres de résonnance magnétique nucléaire du proton (RMN^1H) sont enregistrés sur un appareil VARIAN EM 360 A à 60 MHz (référence : tétraméthylsilane) et sur un appareil BRUKER WH 360 WB à 360 MHz.

Les spectres de corrélation ^1H - ^1H (COSY) sont enregistrés sur un appareil BRUKER WH 360 WB à 360 MHz.

- 15 Les spectres de résonnance magnétique nucléaire du phosphore (RMN^{31}P) sont enregistrés découplés sur un appareil BRUKER WP 2000 SY à 81,015 MHz (référence : acide phosphorique, étalon externe).

Les valeurs des déplacements chimiques (δ) sont données en partie par million (ppm), et celles des constantes de couplage (J) en Hertz.

- 20 PREPARATION 1 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE



STADE A : 3-HYDROXY CYCLOHEXANE CARBOXYLATE DE METHYLE

Une solution de 100 g (658 mmol) de 3-hydroxy benzoate de méthyle dans 280 cm³ d'éthanol est hydrogénée en présence de 2,75 g de ruthénium sur charbon à 5 %, sous 100 bars à 120° C, pendant 16 à 18 h.

Après refroidissement la solution est filtrée sur célite, le catalyseur est lavé deux fois par 50 cm³ d'éther. Les solvants sont éliminés au rotavapor, le résidu est distillé sous pression réduite, on obtient 96,7 g (612 mmol) de 3-hydroxy cyclohexane carboxylate de méthyle.

Rendement : 93 %

- Eb (Point d'ébullition) (1,33 Pa) : 78°C

- Caractéristique spectrales :

- I.R. (Infrarouge) (film, cm⁻¹) : 3400 (νOH) ; 1720 (νC = O)

- RMN ¹H (CCl₄)_δ : 0,75 à 3 (m, 11H, H cyclohexyle et OH) ; 3,66 (s, 3H, OCH₃)

STADE B : 3-EXO-CYCLOHEXANE CARBOXYLATE DE METHYLE

A une solution de 58,3 g (369 mmol) de 3-hydroxy cyclohexane carboxylate de méthyle dans 600 cm³ d'acétone pur, on ajoute goutte à goutte, en 45 min et en agitant entre + 5 et + 10°C, une solution contenant 36,9 g (369 mmol) d'anhydride chromique, 74 cm³ d'eau distillée et 21 cm³ d'acide sulfurique concentré. Le milieu, immédiatement brun rouge, est agité 3h à température ambiante. On ajoute 1 cm³ d'acide sulfurique et quelques cm³ d'isopropanol pour faire précipiter les sels de chrome en solution, on observe une décoloration progressive du milieu. Les sels de chrome sont filtrés sur célite et lavés à l'acétone. Le filtrat est agité 1 h avec de l'hydrogénocarbonate de sodium puis concentré au rotavapor. Le résidu de couleur verte est repris par 500 cm³ d'éther et par 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après décantation la couche aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de sodium. Après concentration, on obtient 47,2 g (302 mmol) de 3-oxo-cyclohexane carboxylate de méthyle qui est soit utilisé tel quel, soit distillé sous pression réduite.

Rendement : 82 %

- Eb (5,32 Pa) : 77-80°C

- I.R (film, cm⁻¹) : 1720 (νC = O)

- RMN ^1H (CCl_4) δ : 1,3 à 3 (m, 9H, H cyclo) ; 3,66 (s, 3H, OCH_3)
- Analyse centésimale : $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$, M = 156, 184
- Calc. % : C 61,52 H 7,74
- Mesuré : 61,78 8,00

5 STADE C : 3,3-ETHYLENEDIOXY-CYCLOHEXANE CARBOXYLATE DE METHYLE

Dans un tricol d'un litre muni d'un Dean-Stark, on introduit une solution composée de 30 g (192 mmol) de 3-oxo cyclohexane carboxylate de méthyle brut et de 430 cm^3 de toluène puis 14,3 g (230 mmol) d'éthylèneglycol sont ajoutés avec 814 mg (4,3 mmol) d'acide para-toluène sulfonique monohydrate. Le mélange est chauffé à reflux, l'azéotrope toluène-eau est instantané, au bout de 40 min, il n'y a plus de reflux d'azéotrope (95°C). On maintient 6 h aux reflux du toluène (110°C). Après refroidissement on ajoute une solution d'hydrogénocarbonate de sodium puis la solution est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium.

Après concentration, on obtient 39 g d'une huile jaune qui est soit distillée soit chromatographée sur une colonne de 215 g de silice (éluant cyclohexane/éther 98/2).

Remarque : la chromatographie est préférable à la distillation qui déprotège partiellement la cétone.

Rendement : 95 %

- E 2660 Pa : 142°C ; E 1,33 Pa : 64-66°C

- I.R (film, cm^{-1}) : 1700 ($\nu\text{C} = \text{O}$) ; 1040-1020 ($\nu\text{C} - \text{O}$ dioxolane)

- RMN ^1H (CCl_4) δ : 1 à 2,15 (m, 8H, CH_2 cyclo) ; 2,2 à 2,9 (m, 1H, CH cyclo) ; 3,63 (s, 3H, OCH_3) ; 3,88 (s, 4H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$)

- Analyse centésimale : $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ M = 200, 237

Calc. % : C 59,98 H 8,05

Mesuré : 60,16 8,06

Référence HOUSE, H.O. et al J. Org. Chem, 1966, vol. 31 (8), pp 2667-9.

30 STADE A' : METHYLPHOSPHONATE DE DIETHYLE

Dans un tricol sec surmonté d'un réfrigérant à alcool (-10°C), 188g (1,32 mol) d'iodure de méthyle sont versés sous azote puis chauffés à

température de reflux. 168g (1,02 mol) de triéthyl phosphite sont alors ajoutés goutte à goutte. La réaction est exothermique, la température s'élève en une heure jusqu'à 73°C. La température du mélange est maintenue pendant une heure entre 70 et 75°C, puis la solution est refroidie et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le méthylphosphonate de diéthyle est distillé sous azote, sous pression réduite.

Rendement : 95 %

- Eb (20 mm Hg) = 88-90°C

- RMN ^{31}P (81,015 MHz, CDCl_3) δ : + 27,7

- RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (t, 6H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$: 7Hz) ; 1,40 (d, 3H, P(O)CH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ = 11Hz) ; 4,02 (q, 4H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ = 7Hz).

STADE B' : CHLORURE DE 5-PHENYLPENTANOYLE

Dans un tricol de 500 cm³ équipé d'un réfrigérant on introduit sous azote 51,44 g (289 mmol) d'acide 5-phénylpentanoïque et 44,65 g (375 mmol) de chlorure de thionyle fraîchement distillé. La suspension est agitée puis on porte progressivement le milieu à 60°C. Dès que cette température est atteinte le milieu est homogène, la température est maintenue 4h. Après être revenu à température ambiante, l'excès de chlorure de thionyle est chassé au rotavapor et le résidu est distillé sous pression réduite.

On obtient 54,5 g (277 mmol) de chlorure de 5-phénylpentanoyl, liquide incolore.

Rendement : 96 %

- Eb (1,33 Pa) = 118-120°C (1 mm Hg)

- IR (film, cm⁻¹) : 1790 ($\nu_{\text{C}} = 0$ CI)

- RMN ^1H (CCl_4) δ : 1,5 à 2 (m, 4H, CH_2) ; 2,4 à 3,1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C=O}$ et CH_2Ph) ; 7,2 (s, 5H, H aromatiques).

STADE C' : 2-EXO-6-PHENYL-HEXYLPHOSPHONATE DE DIETHYLE

Méthode : SAVIGNAC P., Tetrahedron Letters, 1976, pp 2829-2832.

Dans un tricol de 500 cm³ sec, on introduit sous azote 78 cm³ (110 mmol) de n-butyllithium 1,41 N en solution dans l'hexane (le n-butyllithium est dosé juste avant l'emploi), et, à -60°C, on ajoute 80 cm³

de tétrahydrofurane (THF) anhydre. On additionne (à -60°C) goutte à goutte 15,2 g (100 mmol) de méthylphosphonate de diéthyle dans 20 cm³ de THF anhydre. La solution laiteuse est agitée 15 min à cette température puis on ajoute 20,93 g (110 mmol) d'iodure de cuivre pulvérulent en 10 min. La suspension brune devient noir au fur et à mesure de la remontée en température, -30°C en 30 min. L'agitation est maintenue à - 30°C pendant 1h. On refroidit de nouveau à - 60°C et 21,6 g (110 mmol) de chlorure de 5-phénylpentanoyl en solution dans 20 cm³ de THF anhydre sont ajoutés en 15 min, le milieu reste noir ou se décolore. Le mélange réactionnel est agité 16 h en laissant remonter progressivement la température. On hydrolyse par de l'eau, les sels de cuivre sont filtrés sur célite et lavés au dichlorométhane. Après décantation, la couche aqueuse est extraite une fois au dichlorométhane. Les couches organiques réunies sont lavées à l'eau distillée puis séchées sur sulfate de sodium. Après concentration au rotavapor on obtient 33,2 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur une colonne de 670 g de silice. Elution avec de l'éther pur, puis avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 26,5 g (85 mmol) de 2-oxo-6-phényl hexylphosphonate de diéthyle pur.

Rendement : 85 %

- IR (film, cm⁻¹) : 1700 (νC = O) ; 1240 (νP = O) ; 1020 - 950 (νP-O)
- RMN 31P (CDCl₃ ; 81,015 MHz) δ = + 20,64
- RMN 1H (360 MHz, CDCl₃) δ : 1,2 (t ; 6H ; CH₃, ³J_{HH} = 7Hz) ; 1,52 (m, 4H, H₄, H₅) ; 2,5 (m ; 4H ; H₃, H₆) ; 2,92 (d, 2H, H₁, J_{PH} = 22,47 Hz) ; 4,03 (m, 4H, H_{1'}, ³J_{PH} = ³J_{HH} = 7Hz) ; 7,04 (m, 3H, H aromatiques) ; 7,14 (m, 2H, H aromatiques).

- Analyse centésimale : C₁₆ H₂₅ O₄ P M = 312, 349
 Calc. % : C 61,52 H 8,06
 Mesuré : 61,33 8,16

STADE D : 1,1-ETHYLENEDIOXY-3-((E)-3-OXO-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL) CYCLOHEXANE

Méthode : TAKACS J.M. et al, Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, pp 1257-1260.

A) Formation de l'anion du β -cétophosphonate obtenu au stade C'

Dans un tricol de deux litres, on introduit sous azote 36,4 g (116,7 mmol) du β -cétophosphonate en solution dans 420 cm³ de THF anhydre, puis, en plusieurs fois et en agitant, 5,6 g d'hydrure de sodium à 50 % en suspension dans l'huile (116,7 mmol). La réaction est immédiate, on observe une coloration jaune.

En parallèle :

B) Réduction de l'ester obtenu au stade C au DIBAL (hydrure de diisobutylaluminium = DIBAL)

Dans un tricol d'un litre on introduit sous azote 21 g (105 mmol) d'ester en solution dans 420 cm³ de toluène anhydre, après avoir refroidi à - 80°C on additionne goutte à goutte, en 1 h, 105 cm³ (105 mmol) d'une solution de DIBAL 1N dans le toluène. 30 mn après la fin de l'addition, on suit la réaction par chromatographie phase vapeur.

Ti : 100°C, program. 3° C/min

tr (temps de rétention)	aldéhyde	993s	89,4 %
	alcool	1153s	3,2 %
	ester	1252s	4,8 %

Le tricol A est refroidi à - 35°C, puis on transvase à l'aide d'une canule l'aldéhyde provenant de la réduction de l'ester (-78°C) sur l'anion en 20 min. Le bain froid étant retiré, la solution est ramenée en 40 min à température ambiante, puis agitée pendant 16 h. Le milieu hydrolysé par 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium est agité pendant 1 h 30 min.

Après filtration sur célite et lavage au dichlorométhane, les couches organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium.

Après concentration on obtient 36,2 g d'une huile jaune.

Rendement : 77,7 % (tr : 3772 s)

L'ester obtenu au stade C précédent et le produit attendu ayant un coefficient de migration (Rf) identique, la séparation de ces composés sera réalisée par élimination de l'ester initial et de l'aldéhyde par distillation (Eb (1,33 Pa) = 60-70°C) avec une colonne très courte. La

chromatographie en phase gazeuse après distillation met en évidence l'intérêt de ce procédé (absence d'ester et d'aldéhyde intermédiaire).

Le résidu est chromatographié sur une colonne de 750 g de silice (cyclohexane 80/éther 20) et fournit : 29,5 g (90 mmol) de 1,1-éthylènedioxy-3-((E)-3-oxo-7-phényl-hept-1-én-1-yl)cyclohexane et 5,26 g (16,86 mmol) de β -cétophosphonate initial (16 %).

Rendement : 85,7 %

- IR (film, cm^{-1}) : 1690 ($\nu\text{C} = \text{O}$) ; 1630 ($\nu\text{C} = \text{C}$) ; 970 ($\nu\text{HC} = \text{CH trans}$)
 - RMN ^1H (CCl_4) δ : 0,8 à 2(m, 12H, H_5' , H_6' , CH_2 cyclo) ; 2,1 à 2,85 (m, 5H, H_3 , H_4' , H_7') ; 3,87 (s, 4H, $\text{OCH}_2 - \text{CH}_2\text{O}$) ; 5,94 (d, 1H, H_2' , $J_{\text{H}_1'\text{H}_2'} = 17\text{Hz}$) ; 6,72 (dd, 1H, H_1' , $J_{\text{H}_1'\text{H}_2'} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{H}_1'\text{H}_3} = 6,1\text{ Hz}$) ; 7,18 (m, 5H, H aromatiques)

- Analyse centésimale : $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ M = 330, 472

Calc. % : C 76,33 H 9,15

Mesuré : 76,63 9,32

STADE E : 1,1-ETHYLENEDIOXY-3-((E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE

(selon GEMAL A.L. et al, J. am. Chem. Soc., 1981, vol. 103, p 5454)

Dans un tricol de 1 litre, on introduit une solution de 40,05 g (122,1 mmol) du composé obtenu au stade D dans 400 cm^3 de méthanol distillé, 45,5 g (122,12 mmol) de chlorure de cérium heptahydraté. La température passe de 16 à 19°C, on agite pendant 35 min, le sel passe progressivement en solution. Le ballon est refroidi à 9° C et on additionne en 55 min par petites fractions (mousses abondantes) 4,65 g (123 mmol) de borohydrure de sodium. En fin d'addition de l'hydrure les parois sont rincées par 70 cm^3 de méthanol, puis on laisse agiter quatre heures en revenant progressivement à température ambiante. Après avoir refroidi à l'aide d'un bain d'eau glacée, on hydrolyse à l'aide d'une solution d'acide chlorydrique 2 N jusqu'à pH neutre. Puis on ajoute 100 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après décantation la phase aqueuse est extraite à l'éther, les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium. Après concentration, on obtient 40,12 g de 1,1-

éthylènedioxy-3-((E)-3-hydroxy-7-phényl-hept-1-én-1-yl)cyclohexane.
L'huile visqueuse obtenue très légèrement colorée sera utilisée sans purification dans l'étape suivante.

Rendement en brut : 99,5 %

- 5 - IR (film, cm^{-1}) : 3440 (νOH) ; 1660 ($\nu\text{C} = \text{C}$) ; 960 ($\nu\text{HC} = \text{CH trans}$)
 - RMN $^1\text{H}(\text{CCl}_4)$ δ : 0,75 à 1,9 (m, 12H, CH_2 cyclo, H_5' , H_6') ; 2 à 2,86 (m, 5H, H_3 , H_4' , H_7') ; 3,87 (s, 4H, $\text{OCH}_2 - \text{CH}_2\text{O}$) ; 3,85 à 4 (m, 1H, H_3') ; 5,43 (m, 2H, H_1' , H_2') ; 7,13 (m, 5H, H aromatiques)
- Analyse centésimale : $\text{C}_{21} \text{H}_{30} \text{O}_3$ M = 330, 472
 10 Calc. % : C 76,33 H 9,15
 Mesuré : 76,63 9,32

STADE F : 3-((E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

D'après HUET F. et al, Synthesis, 1978, 63.

- 15 Dans un ballon de 250 cm^3 , on introduit 50 cm^3 de dichlorométhane distillé et sous agitation 30 g de silice et 1,5 g d'une solution à 15 % d'acide sulfurique. Après avoir refroidi à l'aide d'un bain d'eau glacée on ajoute une solution composée de 8,22 g (24,9 mmol) du composé obtenu au stade F brut dans 35 cm^3 de dichlorométhane. Après avoir agité pendant 16 heures à température ambiante, on ajoute 1,5 g d'hydrogénocarbonate de sodium, on agite pendant 3 heures.
- 20 Après filtration sur verre fritté, la silice est lavée au dichlorométhane, le filtrat est lavé par une solution saturée de chlorure de sodium puis séché sur sulfate de sodium. Après concentration, on obtient 6,42 g d'un liquide épais de couleur jaune qui est chromatographié sur une colonne de
- 25 150 g de silice.
 On isole (éluant cyclohexane 65/éther 35) 5,508 g (19,25 mmol) de 3-((E)-3-hydroxy-7-phénylhept-1-én-1-yl)cyclohexanone pur.

Rendement : 77,5 %

- IR (film, cm^{-1}) : 3320 (νOH) ; 1690 ($\nu\text{C} = \text{O}$)

- RMN $^1\text{H}(\text{CCl}_4)$ δ : 0,8 à 2,8 (m, 17H, H cyclo, H_4' à H_7') ; 3,93 (m, 2H, H_3' , et hydroxyle) ; 5,46 (m, 2H, H_1' , H_2') ; 7,1 (5H, H aromatiques)
- Analyse centésimale : $\text{C}_{19} \text{H}_{26} \text{O}_2$ $M = 286, 418$
 Calc. % : C 79,67 H 9,14
 Mesuré : 79,43 9,15

STADE G : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

Dans un tricol de 500 cm^3 , on introduit sous azote une solution composée de 23,37 g de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (153,5 mmol) dans 160 cm^3 de dichlorométhane anhydre et 19,3 g (128 mmol) de chlorure de tert-butyldiméthylsilane. Après avoir refroidi à 0°C, on additionne goutte à goutte une solution de 30,5 g (106,64 mmol) du composé obtenu au stade précédent dans 100 cm^3 de dichlorométhane anhydre. Le milieu est agité 48 h à température ambiante puis hydrolysé par 50 cm^3 d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. Les phases organiques sont lavées par une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et par de l'eau distillée ; après avoir été séchées sur sulfate de sodium et concentrées on obtient 44,45 g du produit attendu qui est purifié par chromatographie sur une colonne de 1130 g de silice.

On isole (éluant cyclohexane 97/éther 3) 40,1 g (100,2 mmol) de 3-((E)-3-tert-butyldiméthylsilyloxy-7-phénylhept-1-én-1-yl)cyclohexanone pur.

Rendement : 94%

- IR (film, cm^{-1}) : 1710 ($\nu\text{C} = \text{O}$) ; 1250 ($\nu\text{Si} - \text{CH}_3$) ; 1065 - 1090 ($\nu\text{SiO-C}$) ; 840-870 ($\nu\text{Si} - \text{CH}_3$)
- RMN $^1\text{H}(\text{CCl}_4 \text{ sans TMS})$: 0,0 (s, 6H, diméthylsilyl) ; 0,9 (s, 9H, tert-butylysilyl) ; 0,8 à 2,8 (17H, H cyclo, H_4' à H_7') ; 3,9 (1H, H_3') ; 5,46 (m, 2H, H_1' , H_2') ; 7,1 (5H, H aromatiques)
- Analyse centésimale : $\text{C}_{25} \text{H}_{40} \text{O}_2 \text{Si}$ $M = 400, 679$
 Calc. % : C 74,94 H 10,06
 Mesuré : 75,09 10,27

PREPARATION 2 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-UNDEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

En procédant comme dans la préparation 1 mais en remplaçant au stade C' le chlorure de 5-phényl pentanoyle par le chlorure de nonanoyle, on obtient le composé du titre.

I.R. (film, cm^{-1}) : 1705(ν C=O) ; 1245(ν Si-CH₃) ; 960 (ν HC = CH trans) ; 825 (ν Si-O-C)

PREPARATION 3 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

selon Corey E.J. et al, J. Am. Chem. Soc. 1972, vol. 94, pp 7210-7211

PREPARATIONS 4 A 12

En procédant comme dans la préparation 1 mais en utilisant au stade C' l'halogénure d'acyle approprié, on obtient successivement :

PREPARATION 4 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-6-PHENOXY-HEX-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

PREPARATION 5 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-13-PHENOXY-TRIDEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

PREPARATION 6 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-4-(4-CHLOROPHENYL)-BUT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

PREPARATION 7 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-6-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-HEX-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

PREPARATION 8 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-4,4-DIMETHYL-PENT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

PREPARATION 9 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-4-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-BUT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

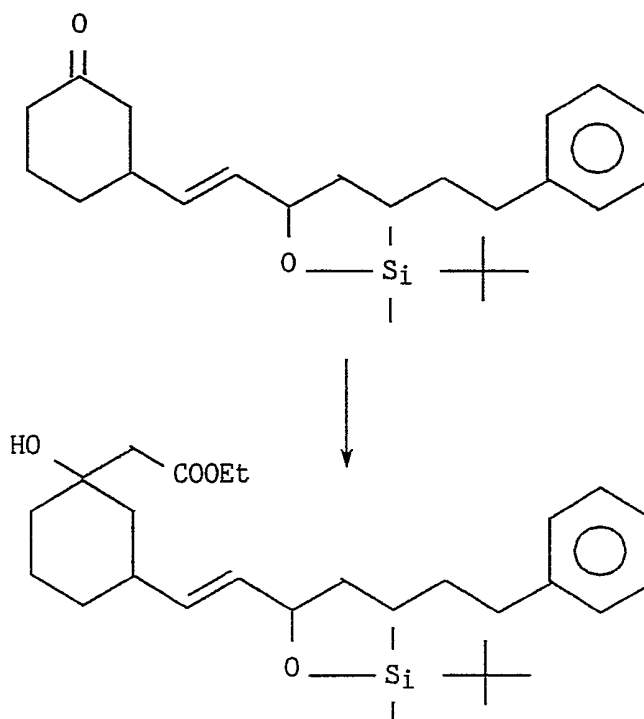
PREPARATION 10 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-DEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

PREPARATION 11 : 3-((E)-3-TERTBUTYLDIMETHYLSILYLOXY-5-CYCLOPENTYL-PENT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANONE

5 PREPARATION 12 : 3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)TETRALONE

En procédant comme dans la préparation 1 mais en remplaçant le 3-oxo-cyclohexane carboxylate de méthyle obtenu au stade B par la 1-tétralone-3-carboxylate de méthyle obtenu après estérification de l'acide 1-tétralone-3-carboxylique (Biochem. Biophys. Acta, 1987 ; vol. 916 (2) ; pp 205-212), on obtient le composé de la préparation 12.

EXEMPLE 1 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYSILYLOXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE



Dans un tricol de 1 litre sous azote, à une solution composée de 12,05 g (119 mmol) de diisopropylamine (fraîchement distillée) dans 400 cm³ de THF anhydre on ajoute à - 80° C, goutte à goutte en trente minutes, 39,8 cm³

(99,5 mmol) d'une solution de n-butyllithium (2,5 N dans l'hexane). Après 40 mn d'agitation à - 78° C, on additionne goutte à goutte en 30 min 9,9 g (112,5 mmol) d'acétate d'éthyle (fraîchement distillé) en solution dans 70 cm³ de THF anhydre. Le milieu est agité 30 min à -78° C puis on additionne

goutte à goutte 24.84 g (62,1 mmol) du composé obtenu lors de la préparation 1 en solution dans 140 cm³ de THF anhydre. Après avoir agité 16 h en laissant remonter la température, on hydrolyse par 70 cm³ d'eau glacée.

La phase aqueuse est extraite à l'éther, les phases organiques réunies sont lavées deux fois par 50 cm³ d'eau distillée et séchées sur sulfate de sodium.

EXEMPLE 2 ET 3 :

DIASTEREOISOMERES DU 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 2 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 3 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

32,95 g du composé obtenu à l'exemple 1 sont chromatographiés sur une colonne de 1200 g de silice pour obtenir une première séparation de deux isomères (Exemple 2 et Exemple 3) (éluant cyclohexane 92/ éther 8).

Remarque : la RMN du proton (CCl₄ sans TMS) permet de différencier (même à 60 MHz) les deux isomères en particulier au niveau des protons CH₂COOEt, ceux de l'exemple 2 ont un déplacement chimique à 2,33 et ceux de l'exemple 3 à 2,50. Ce qui à pour avantage de pouvoir suivre par RMN la séparation des deux isomères.

A ce niveau de la synthèse, il est impératif de disposer de produits extrêmement purs, c'est pourquoi les composés des exemples 2 et 3 isolés au cours de la chromatographie sont repris en Chromatographie Liquide Haute Performance ou CLHP (Colonne R SIL SiO₂ 10μ, L 250, Ø 22, éluant cyclohexane/éther (85/15), débit 8 cm³/min, détecteur UV 260 nm, injection : 150 à 200 mg)

On isole après chromatographie CLHP :

EXEMPLE 2 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

isomère le moins polaire

5 12,9 g (26,4 mmol)

Rendement : 42,5 %

-RMN¹H(CDCl₃ sans TMS) δ :

10 0,00(d ; 6H ; diméthylsilyloxy) ; 0,86 (m ; 9H ; tert-butylsilyloxy) ;
1,03 (m ; 2H ; H₂') ; 1,26 ; 1,19 à 1,9 (m ; 15 H ; méthyle ester ; H₄' à
H₆' ; H₄" à H₆") ; 2,15 à 2,7 (m ; 3H ; H₃' et H₇") ; 2,33 (s ; 2H ; H₂) ;
3,2 (m ; 1H, hydroxyle) ; 3,96 (m ; 1H ; H₃") ; 4,2 (q ; 2H ; méthylène
ester ; J = 7 Hz) ; 5,4 (m ; 2H ; H₁" , H₂") ; 7,1 (m ; 5H ; H
aromatiques).

EXEMPLE 3 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYSILYLOXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

15

isomère le plus polaire

15 g (30,73 mmol)

Rendement : 49,5 %

-RMN¹H(CDCl₃ sans TMS) δ :

20 0,00 (d ; 6H ; diméthylsilyloxy) ; 0,9 (m ; 9 H ; tert-butylsilyloxy) ;
1,03 (m ; 2H ; H₂') ; 1,26 ; 1,2 à 1,9 (m ; 15H ; méthyle ester, H₄' à
H₆' ; H₄" à H₆") ; 2,15 à 2,6 (m ; 3H ; H₃' et H₇") 2,50 (s ; 2H ; H₂) 3,5
(m ; 1H : hydroxyle) ; 3,95 (m ; 1H ; H₃") ; 4,18 (q ; 2H ; méthylène
ester ; J = 7Hz) ; 5,4 (m ; 2H ; H₁" , H₂") ; 7,1 (m ; 5H ; H aromatiques).

25 Caractéristiques physiques communes aux composés des exemples 2 et 3 :

- IR (film, cm⁻¹) (Exemples 2 et 3) 3500 (νOH) ; 1710 (ν C = O) ; 1250 -
(ν SiCH₃) ; 1065 - 1090 (νSi-O-C) ; 830 et 770 (νSi-CH₃)

- Analyse centésimale : C₂₉ H₄₈ O₄ Si M = 488, 78

Calc. % : C 71,33 H 9,9

Mesuré : 71,46 10,16

EXEMPLE 4 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

Dans un ballon de 1 litre, on introduit 14,3 g (29,3 mmol) de composé de l'exemple 2 en solution dans 310 cm³ de THF distillé, après avoir refroidi à 0°C, on additionne 42 cm³ (42 mmol) d'acide chlorhydrique 1N. Après être revenu à température ambiante, le milieu est agité pendant 64 h puis on ajoute 6,9 g (84 mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium. Le milieu est concentré au rotavapor puis repris par 500 cm³ d'éther. La phase aqueuse est extraite à l'éther, les phases organiques réunies sont lavées deux fois par 50 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium. Après concentration on obtient 10,95 g d'une huile correspondant au composé du titre.

EXEMPLES 5 ET 6 :

DIASTEREOISOMERES DU (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 5 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 6 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

Le composé obtenu à l'exemple 4 est chromatographié sur une colonne de 600 g de silice afin de séparer les deux isomères.

L'éluant cyclohexane 60/éther 40 fournit 3,62 g d'un mélange (composé de l'exemple 5 / composé de l'exemple 6) qui contient le composé de l'exemple 5 surtout (10/90), puis 3,190 g d'un second mélange (environ 50/50), puis 3,6 g d'un mélange (environ 15/85), soit en tout 10,41 g (27,83 mmol)

Rendement (déprotection + chromatographie) : 95 %

Les deux dernières fractions des mélanges sont reprises séparément en chromatographie liquide haute performance (CLHP) : éluant cyclohexane/acétate d'éthyle, 85/15 et fournissent 1,964 g du composé pur de l'exemple 5, et 3,50 g du composé pur de l'exemple 6 (9,37 mmol)

Rendement composé de l'exemple 6 : 32 %

- IR (film, cm^{-1}) : 3410 (νOH) ; 1720 ($\nu\text{C=O}$) ; 1185 ($\nu\text{C-O-C}$) ; 960 ($\nu\text{HC} = \text{CH trans}$)

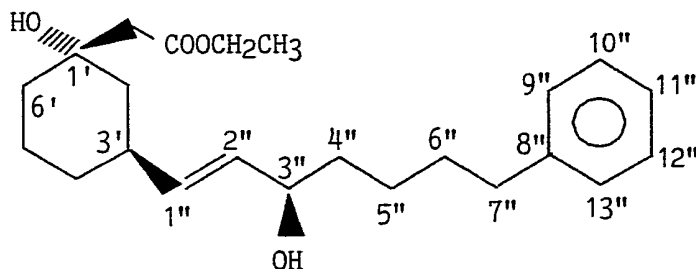
- RMN¹H(360 MHz, CDCl_3) δ : - composé de l'exemple 5 : (isomère le moins polaire) :

(1S*,3S*)-1-hydroxy-3-((3S*R*, E)-3-hydroxy-7-phényl-hept-1-én-1-yl)cyclohexane-1-acétate d'éthyle.

0,97 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$) ; 1,22 ; 1,13 à 1,75 (m, 15H, méthyle ester ; $\text{H}_{4'}$ à $\text{H}_{6'}$; $\text{H}_{4''}$ à $\text{H}_{6''}$) ; 2,37 (s, 2H, H_2) ; 2,43(m, 1H, $\text{H}_{3'}$) ; 2,55 (m, 2H, $\text{H}_{7''}$) ; 3,95 (q, 1H, H_3'' , $J_{\text{H}_3''\text{H}_{4'}} = J_{\text{H}_3''\text{H}_2''} = 6,4 \text{ Hz}$) ; 4,10 (q, 2H, méthylène ester, $J = 7,2 \text{ Hz}$) ; 5,35 (dd, 1H, H_2'' ; $J_{\text{H}_1''\text{H}_2''} = 15,5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_2''\text{H}_3''} = 6,1\text{Hz}$) ; 5,46 (dd, 1H, H_1'' ; $J_{\text{H}_1''\text{H}_2''} = 15,5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_1''\text{H}_3'} = 6,1 \text{ Hz}$) ; 7,15 (m, 5H, H aromatiques)

composé de l'exemple 6 : (isomère le plus polaire) :

(1S*,3S*)-1-hydroxy-3-((3R*S*, E)-3-hydroxy-7-phényl-hept-1-én-yl)cyclohexane-1-acétate d'éthyle.



(exemple 6)

Caractéristiques spectrales : RMN¹H(360 MHz, CDCl_3) δ :

1,0 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$) ; 1,26 ; 1,14 à 1,83 (m, 15H, méthyle ester ; $\text{H}_{4'}$ à $\text{H}_{6'}$; $\text{H}_{4''}$ à $\text{H}_{6''}$) ; 2,41 (s, 2H, H_2) ; 2,43 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$) ; (t, 2H, $\text{H}_{7''}$) ; 4 (q, 1H, H_3'' , $J_{\text{H}_3''\text{H}_{4''}} = J_{\text{H}_3''\text{H}_2''} = 6,4 \text{ Hz}$) ; 4,16 (q, 2H, méthylène ester, $J = 7,2 \text{ Hz}$) ; 5,40 (dd, 1H, H_2'' ; $J_{\text{H}_1''\text{H}_2''} = 15,5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_2''\text{H}_3''} = 6,1\text{Hz}$) ; 5,51 (dd, 1H, H_1'' ; $J_{\text{H}_1''\text{H}_2''} = 15,5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_1''\text{H}_3'} = 6,1 \text{ Hz}$) ; 7,15 (m, 5H, H aromatiques).

- RMN¹³C (CDCl₃, 90MHz) DEPT 135 et COSY (H, C). 172,8 (C₁) ; 142,6 (C₈) ; 136,9 (C₁') ; 131 (C₂') ; 130,8 (C₁₀' - C₁₂') ; 128,4 (C₉'-C₁₃') ; 125,6 (C₁₁') ; 73,1 (C₃') ; 69,8 (C₁') ; 60,6 (C méthylène ester) ; 46,9 (C₂) ; 43,1 (C₂') ; 37,2 (C₆') ; 37 (C₅') ; 36,6 (C₇') ; 35,9 (C₃') ; 32 (C₄') ; 31,4 (C₆') ; 25,1 (C₄') ; 20,9 (C₅') ; 14,2 (C méthyl ester).

- UV sur le composé de l'exemple 6 (cyclohexane)

λ max : 262 nm

ε : 224

- Spectrographie de masse (IE, 20 eV) :

composé de l'exemple 5

m/z : 338 (M-H₂O)

composé de l'exemple 6

- FAB⁺ : M Na⁺ Calc. 397,2354796

Mesuré 397,3367000 Δ : 3,1 ppm

Analyse centésimale : composé de l'exemple 5 : C₂₃H₃₄O₄ M = 374,52

Calc %	C	73,76	H	9,15	O	17,09
--------	---	-------	---	------	---	-------

Mesuré		73,50		9,22		17,46
--------	--	-------	--	------	--	-------

composé de l'exemple 6

Mesuré		73,50		9,21		17,55
--------	--	-------	--	------	--	-------

EXEMPLE 7 : ACIDE (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETIQUE

Dans un ballon de 100 cm³, on introduit 387 mg (1,035 mmol) du composé de l'exemple 6 en solution dans 20 cm³ de méthanol, à la solution refroidie on ajoute 1,55 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N (1,55 mmol) et 20 cm³ d'eau. On agite pendant 24 heures puis on concentre à l'évaporateur rotatif. Le produit brut est repris par 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'éther. La phase aqueuse est acidifiée par une solution d'acide chlorydrique 1N puis extraite 3 fois par 50 cm³ d'éther. La couche étherée est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée. Le produit brut est recristallisé (éther/cyclohexane) cristaux blancs.

Point de fusion = 87°C

- I.R (film, cm^{-1}) : 3640 et 2600 (νOH) ; 1730 ($\nu\text{C} = \text{O}$) ; 960 ($\nu\text{HC} = \text{CH trans}$)
- RMN (250 MHz, CDCl_3) δ :

1,0 (m, 2H, H_2') ; 1,26 ; 1,15 à 1,9 (m, 12H, H_4' à H_6' ; H_4'' à H_6'') ;
 2,47 (s, 2H, H_2) ; 2,43 (m, 1H, H_3') ; 2,6 (t, 2H, H_7'' , $J = 7,4 \text{ Hz}$) ; 4,04
 (q, 1H, H_3'' , $J_{\text{H}_3''\text{H}_4''} = J_{\text{H}_3''\text{H}_2''} = 6,4 \text{ Hz}$) ; 4,4 (m, 3H, hydroxyles) ; 5,42
 (dd, 1H, H_2'' , $J_{\text{H}_1''\text{H}_2''} = 15,5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_2''\text{H}_3''} = 6,1 \text{ Hz}$) ; 5,53 (dd, 1H, H_1'' ,
 $J_{\text{H}_1''\text{H}_2''} = 15,5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_1''\text{H}_3'} = 6,1 \text{ Hz}$) ; 7,15 (m, 5H, H aromatiques)

- Analyse centésimale : $\text{C}_{21} \text{H}_{30} \text{O}_4$ M = 346,47
- | | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| Calc. % : | C 72,80 | H 8,73 | O 18,47 |
| Mesuré : | 72,70 | 8,78 | 18,17 |

● **Sodium(1S*,3S*)-1-hydroxy-3-((3R*S*,E)-3-hydroxy-7-phényl-hept-1-én-1-yl)cyclohexane-1-acétate :**

Dans un ballon de 250 cm^3 , on introduit 501 mg (1,44 mmol) d'acide
 (1S*3*)-1-hydroxy-3-((3R*S*, E)-3-hydroxy-7-phényl-hept-1-én-1-yl)
 cyclohexane-1-acétique que l'on met en solution dans 20 cm^3 de
 méthanol. Après avoir ajouté 10 cm^3 d'eau distillée, l'acide est
 neutralisé par une solution de soude 0,04 N en suivant la réaction au
 pH mètre (pH 8,3). La solution opalescente est concentrée à
 l'évaporateur rotatif pour éliminer l'alcool, puis lavée deux fois par
 10 cm^3 d'éther distillé. La solution est de nouveau concentrée à
 l'évaporateur rotatif pour éliminer les traces d'éther, puis
 lyophilisée durant une nuit. Le solide blanc (526 mg) qui est collant
 est repris par 50 cm^3 d'eau distillée, la solution jaune claire est
 filtrée sur filtre millipore 0,45 μm avec pré-filtre. La solution
 limpide lyophilisée fournit 509 mg de sel blanc qui est tiré sous vide
 (6,65 Pa) pendant 10h à température ambiante.

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Na}$, M : 368

Solubilité du sel dans l'eau : 100 g/L (500 mg/5 Pa).

Solubilité limpide légèrement colorée en jaune.

Stabilité de la solution : supérieur à 18 mois.

EXEMPLE 8 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

En remplaçant dans l'exemple 4 le composé obtenu à l'exemple 2 par le composé de l'exemple 3, on obtient le produit du titre.

EXEMPLES 9 ET 10 :

DIASTEREOISOMERES DU (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

En procédant comme dans les exemples 5 et 6 mais en séparant par chromatographie les isomères du (1R*,3S*)-1-hydroxy-3-((E)-3-hydroxy-7-phényl-hept-1-èn-1-yl)cyclohexane-1-acétate d'éthyle, on obtient

EXEMPLE 9 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 10 : (1R*,3S*)-1-(HYDROXY)-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

Rendement : (pour les deux diastéréoisomères : 76 %)

- I.R (film, cm⁻¹) : 3410 (νOH) ; 1720 (νC = O) ; 1180 (νC-O-C) ; 960 (ν HC = CH trans)

- RMN (360 MHz, CDCl₃) δ :

composé de l'exemple 9, le moins polaire :

(1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

0,97 (m, 2H, H₂') ; 1,22 ; 1,13 à 1,9 (m, 15H, méthyle ester, ; H₄' à H₆' H₄" à H₆") ; 2 (m, 1H, H₃') ; 2,52 (s, 2H, H₂) ; 2,53 (t, 2H, H₇", J = 7,4 Hz) ; 3,95 (q, 1H, H₃", J_{H₃"H₄"} = J_{H₃"H₂"} = 6,4 Hz) ; 4,09 (m, 2H, méthylène ester) ; 5,37 (dd, 1H, H₂", J_{H₁"H₂"} = 15,5 Hz , J_{H₂"H₃"} = 6,1 Hz) ; 5,5 (dd, 1H, H₁", J_{H₁"H₂"} = 15,5 Hz, J_{H₁"H₃'} = 6,1 Hz) ; 7,15 (m, 5H, H aromatiques)

composé de l'exemple 10, le plus polaire :

(1R*, 3S*)-1-HYDROXY-3-((3R *S*, E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-ENYL)
CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

0,97 (m, 2H, H₂') ; 1,22 ; 1,13 à 1,8 (m, 15H, méthyle ester, ; H₄' à H₆'
H₄" à H₆") ; 2 (m, 1H, H₃') ; 2,5 (s, 2H, H₂) ; 2,53 (t, 2H, H₇", J = 7,4
5 Hz) ; 3,96 (q, 1H, H₃", J_{H₃"H₄"} = J_{H₃"H₂"} = 6,4 Hz) ; 4,12 (m, 2H,
méthylène ester) ; 5,37 (dd, 1H, H₂", J_{H₁"H₂"} = 15,5 Hz, J_{H₂"H₃"} = 6,1
Hz) ; 5,5 (dd, 1H, H₁", J_{H₁"H₂"} = 15,5 Hz, J_{H₁"H₃'} = 6,1 Hz) ; 7,15 (m, 5H,
H aromatiques)

- SM (IE 20 eV) :

10 composés des exemples 9 et 10

m/z : 356 (374 - H₂O)

**EXEMPLE 11 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-UNDEC-1-EN-1-
YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE**

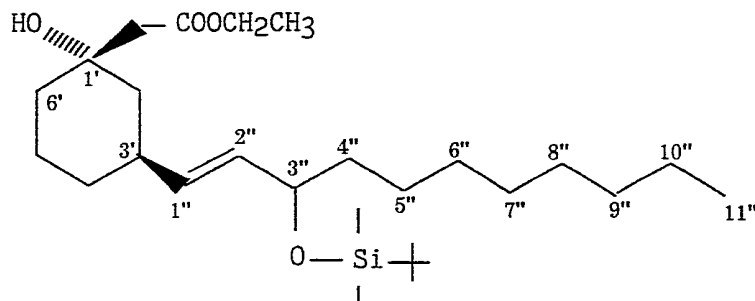
15 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le composé
de la préparation 1 par le composé de la préparation 2, on obtient le
composé du titre.

EXEMPLES 12 ET 13 :

**DIASTEREOISOMERES DU 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-UNDEC-
1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE**

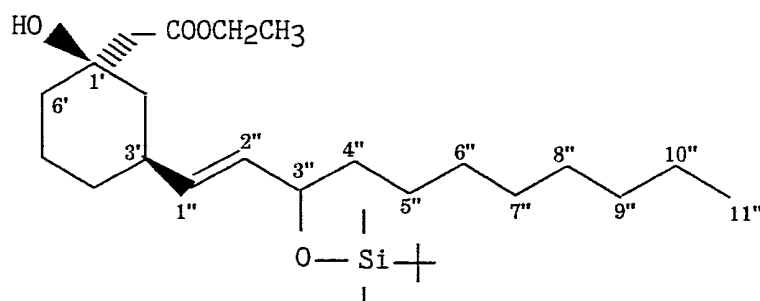
20 En procédant comme dans les exemples 2 et 3 mais en séparant par
chromatographie sur silice les isomères du composé de l'exemple 11, on
obtient :

**EXEMPLE 12 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-
UNDEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE**



(Exemple 12)

EXEMPLE 13 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-UNDEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE



(Exemple 13)

5 Rendement global (les 2 isomères) : 86,5 %

Système chromatographique utilisé :

- CLHP Nucléosil 10 μ , éluant cyclohexane 90/éther 10

- IR (film, cm^{-1}) : (composés 12 et 13) : 3460 (νOH) ; 1710 ($\nu\text{C} = \text{O}$) ; 1245 ($\nu\text{Si-CH}_3$) ; 960 ($\nu\text{HC} = \text{CH trans}$) ; 825 - 765 ($\nu\text{Si-CH}_3$)

10 - RMN¹H (CDCl_3 , 360 MHz) δ :

composé de l'exemple 12 (le moins polaire)

0,0 (d, 6H, diméthylsilyl) ; 0,84 (m, 12H, tert-butylsilyl, $\text{H}_{11''}$) ; 1,03 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$) ; 1,26 ; 1,22 et 1,11 à 1,8 (m, 25 H, méthyl ester, $\text{H}_{4'}$ à $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{4''}$ à $\text{H}_{10''}$) ; 2,4 (s, 2H, H_2) ; 2,41 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$) ; 3,37 (m, 1H, hydroxyle) ; 3,96 (q, 1H, $\text{H}_{3''}$ $J_{\text{H}_{3''}\text{H}_{3''}\text{H}_{4''}} = J_{\text{H}_{3''}\text{H}_{2''}} = 6,4 \text{ Hz}$) ; 4,16 (q, 2H, méthylène ester, $J = 7,2 \text{ Hz}$) ; 5,31 (dd, 1H, $\text{H}_{2''}$, $J_{\text{H}_{1''}\text{H}_{2''}} = 15,5$

Hz, $J_{H_2''H_3''} = 6,1\text{ Hz}$) ; 5,38 (dd, 1H, H_1'' , $J_{H_1''H_2''} = 15,5\text{ Hz}$, $J_{H_1''H_3''} = 6,1\text{ Hz}$).

composé de l'exemple 13 (le plus polaire)

0,0 (d, 6H, diméthylsilyl) ; 0,85 (m, 12H, tert-butylsilyl, $H_{11''}$) ; 1,02
 5 (m, 2H, $H_{2'}$) ; 1,26 ; 1,22 et 1,1 à 1,8 (m, 25 H, méthyl ester, $H_{4'}$ à $H_{6'}$,
 $H_{4''}$ à $H_{10''}$) ; 2,02 (m, 1H, $H_{3'}$) ; 2,57 (m, 2H, H_2) ; 3,83 (m, 1H,
 hydroxyle) ; 3,97 (q, 1H $H_{3''}$, $J_{H_3''H_4''} = J_{H_3''H_2''} = 6,4\text{ Hz}$) ; 4,17 (q, 2H,
 méthylène ester, $J = 7,2\text{ Hz}$) ; 5,32 (dd, 1H, $H_{2''}$, $J_{H_1''H_2''} = 15,5\text{ Hz}$,
 10 $J_{H_2''H_3''} = 6,1\text{ Hz}$) ; 5,40 (dd, 1H, H_1'' , $J_{H_1''H_2''} = 15,5\text{ Hz}$, $J_{H_1''H_3''} = 6,1\text{ Hz}$).

**EXEMPLE 14 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-UNDEC-1-EN-1-
 YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE**

En procédant comme pour l'exemple 4 mais en remplaçant le composé de
 l'exemple 2 par le composé de l'exemple 12, on obtient le produit du
 15 titre.

EXEMPLES 15 ET 16 :

En procédant comme dans les exemples 5 et 6 amis en séparant les
 diastéréoisomères de l'exemple 14, on obtient :

20 **EXEMPLE 15 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-UNDEC-1-EN-1-
 YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE**

**EXEMPLE 16 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-UNDEC-1-
 ENYL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE**

Eluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (85/15)

25 - I.R (film, cm^{-1}) : composés 15 et 16 : 3400 (νOH) ; 1710 ($\nu\text{C} = \text{O}$) ;
 1200 ($\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$)

- RMN¹H (CDCl_3 , 360 MHz) δ :

composé de l'exemple 15 (le moins polaire)

0,85 (m, 3H, H₁₁") ; 1,05 (m, 2H, H₂') ; 1,25 ; 1,24 et 1,16 à 1,83 (m, 25H, méthyle ester, H₄' à H₆' , H₄" à H₁₀") ; 2,40 (s, 2H, H₂) ; 2,42 (m, 1H, H₃') ; 3,99 (q, 1H, H₃" H₄" = J_{H₃"H₂"} = 6,4 Hz) ; 4,15 (q, 2H, méthylène ester, J = 7,2 Hz) ; 5,42 (dd, 1H, H₂" , J_{H₁"H₂"} = 15,5 Hz, J_{H₂"H₃"} = 6,1Hz) ; 5,52 (dd, 1H, H₁" , J_{H₁"H₂"} = 15,5 Hz, J_{H₁"H₃'} = 6,1 Hz).

composé de l'exemple 16 (le plus polaire)

0,85 (t, 3H, H₁₁") ; 1,05 (m, 2H, H₂') ; 1,25 ; 1,24 et 1,16 à 1,83 (m, 25H, méthyle ester, H₄' à H₆' , H₄" à H₁₀") ; 2,40 (s, 2H, H₂) ; 2,42 (m, 1H, H₃') ; 4 (q, 1H, H₃" J_{H₃"H₄"} = J_{H₃"H₂"} = 6,4 Hz) ; 4,15 (q, 2H, méthyl ester, J = 7,2 Hz) ; 5,42 (dd, 1H, H₂" , J_{H₁"H₂"} = 15,5 Hz, J_{H₂"H₃"} = 6,1Hz) ; 5,52 (dd, 1H, H₁" , J_{H₁"H₂"} = 15,5 Hz, J_{H₁"H₃'} = 6,1 Hz).

Composés des exemples 15 et 16 : m/z : 318 (354-2H₂O)

EXEMPLE 17 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-UNDEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

En procédant comme pour l'exemple 4 mais en remplaçant le composé de l'exemple 2 par le composé de l'exemple 13 on obtient le produit du titre.

EXEMPLES 18 ET 19 :

En procédant comme pour les exemples 5 et 6 mais en séparant les diastéréoisomères de l'exemple 17, on obtient :

EXEMPLE 18 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-UNDEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 19 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-UNDEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

- éluant : cyclohexane 80/ acétate d'éthyle 20

Composé de l'exemple 18 (le moins polaire) :
rendement : 37 %

Composé de l'exemple 19 (le plus polaire) :
Rendement : 42,5 %

- 5 - IR (film, cm^{-1}) composés 18 et 19 : 3400 (νOH) ; 1720 ($\nu\text{C} = \text{O}$) ; 1200 ($\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$)

EXEMPLES 20 A 25 :

10 En procédant comme dans les exemples 1 à 6 mais en partant dans l'exemple 1 du composé de la préparation 3 et en permettant le greffage en position 1 de la cyclohexanone du butyrate de méthyle au lieu de l'acétate d'éthyle, on obtient successivement :

EXEMPLE 20 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE METHYLE

15 EXEMPLE 21 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE METHYLE

EXEMPLE 22 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE METHYLE

EXEMPLE 23 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE METHYLE

20 EXEMPLE 24 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE METHYLE

EXEMPLE 25 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE METHYLE

EXEMPLES 26 A 28 :

En procédant comme dans les exemples 4 à 6, mais en partant du composé obtenu à l'exemple 22, on obtient :

EXEMPLE 26 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)
CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE METHYLE

5 EXEMPLE 27 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)
CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE METHYLE

EXEMPLE 28 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)
CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE METHYLE

EXEMPLES 29 A 32 :

10 En soumettant les composés obtenus aux exemples 24, 25, 27, et 28 à un traitement par l'hydroxyde de potassium, on obtient successivement :

EXEMPLE 29 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)
CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE POTASSIUM

15 EXEMPLE 30 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)
CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE POTASSIUM

EXEMPLE 31 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)
CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE POTASSIUM

EXEMPLE 32 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)
CYCLOHEXANE-1-BUTYRATE DE POTASSIUM

20 EXEMPLES 33 A 38 :

En procédant comme dans les exemples 1 à 6, mais en utilisant lors de l'exemple 1 le composé obtenu dans la préparation 3 au lieu du composé de la préparation 1, on obtient successivement :

EXEMPLE 33 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-OCT-1-EN-1-YL) CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 34 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-OCT-1-EN-1-YL) CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

5 EXEMPLE 35 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-OCT-1-EN-1-YL) CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 36 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL) CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 37 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL) CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

10 EXEMPLE 38 : (1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL) CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLES 39 A 41 :

En procédant comme dans les exemples 4 à 6 mais en partant du composé obtenu à l'exemple 35, on obtient successivement :

15 EXEMPLE 39 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL) CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 40 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL) CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

20 EXEMPLE 41 : (1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL) CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLES 42 A 45 :

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant le composé de l'exemple 6 par le composé de l'exemple 37, 38, 40, puis 41, on obtient successivement :

EXEMPLE 42 : ACIDE(1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*, E)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETIQUE

EXEMPLE 43 : ACIDE(1S*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETIQUE

EXEMPLE 44 : ACIDE(1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3S*R*)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETIQUE

EXEMPLE 45 : ACIDE(1R*,3S*)-1-HYDROXY-3-((3R*S*)-3-HYDROXY-OCT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETIQUE

EXEMPLES 46 A 54 :

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en partant des composés obtenus lors des préparations 4 à 12, on obtient successivement :

EXEMPLE 46 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-6-PHENOXY-HEX-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 47 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-13-PHENOXY-TRIDEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 48 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-4-(4-CHLOROPHENYL)-BUT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 49 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-6-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-HEX-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 50 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-4,4-DIMETHYL-PENT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 51 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-4-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-BUT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 52 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-DEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 53 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-5-CYCLOPENTYL-PENT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 54 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)-1,2,3,4-TETRAHYDRO-NAPHTALENE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLES 55 A 63 :

En procédant comme dans l'exemple 4 mais en remplaçant le composé de l'exemple 2 par les composés des exemples 46 à 54, on obtient successivement :

EXEMPLE 55 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-6-PHENOXY-HEX-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 56 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-13-PHENOXY-TRIDEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 57 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-4-(4-CHLOROPHENYL)-BUT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 58 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-6-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-HEX-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 59 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-4,4-DIMETHYL-PENT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 60 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-4-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-BUT-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 61 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-DEC-1-EN-1-YL)CYCLOHEXANE-1-
ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 62 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-5-CYCLOPENTYL-PENT-1-EN-1-
YL)CYCLOHEXANE-1-ACETATE D'ETHYLE

5 EXEMPLE 63 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)-
1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTALENE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLES 64 ET 65 :

En procédant comme dans les exemples 54 et 63 mais en remplaçant le
1,2,3,4-tetrahydro-naphtalène par le perhydro-naphtalène, on obtient
10 successivement.

EXEMPLE 64 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-TERT-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY-7-PHENYL-
HEPT-1-EN-1-YL)-PERHYDRO-NAPHTALENE-1-ACETATE D'ETHYLE

EXEMPLE 65 : 1-HYDROXY-3-((E)-3-HYDROXY-7-PHENYL-HEPT-1-EN-1-YL)-
PERHYDRO-NAPHTALENE-1-ACETATE D'ETHYLE

15 EXEMPLES PHARMACOLOGIQUES :

EXEMPLE A : ETUDE DE LIAISON DES COMPOSES DE L'INVENTION AUX RECEPTEURS
DU LTB₄ (Leucotriene B₄)

L'étude de l'affinité des composés de l'invention pour les
récepteurs du LTB₄ est réalisée sur des leukocytes polymorphonucléaires
20 (PMN) humains connus pour la présence sur leurs membranes de récepteurs du
LTB₄ (J. Immunol. 1982, vol. 129, p 1600).

PROTOCOLE :

1) Obtention des PMN humains

Les PMN humains sont isolés du sang veineux hépariné de donneurs sains par sédimentation sur dextran T500. Le surnageant est centrifugé sur Ficoll Paque® et les érythrocytes résiduels sont éliminés par une lyse hypotonique. Les PMN sont lavés avec une solution saline isotone de Hank (HBSS) exempte de Ca^{2+} et Mg^{2+} .

La pureté cellulaire est vérifiée par la technique d'exclusion au bleu Trypan.

2) Etude de liaison aux récepteurs LTB_4

La liaison aux PMN est réalisée dans du HBSS exempt de Ca^{2+} et de Mg^{2+} contenant 5mM de tampon HEPES.

Les PMN (10^6 cellules) sont incubées pendant 20 mn à 4°C avec 1nM de $[\text{3H}]$ LTB_4 en présence ou en absence de LTB_4 non radioactif ou des composés de l'invention à diverses concentrations.

RESULTATS :

L'incubation des PMN humains avec le $[\text{3H}]$ LTB_4 (1 nM) en présence de doses croissantes de LTB_4 non marqué permet un déplacement dose-dépendant du $[\text{3H}]$ LTB_4 de ses sites de liaisons spécifiques.

Les composés de l'invention se révèlent être de puissants ligands des récepteurs LTB_4 puisque ils permettent à des concentrations de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-7} M 50 % d'inhibition de la liaison de $[\text{3H}]$ LTB_4 (IC_{50}).

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 7 permet une inhibition de 50 % de la liaison du $[\text{3H}]$ LTB_4 à une concentration de $2 \cdot 10^{-7}$ M.

EXEMPLE B : ETUDE DE L'ACTIVITE DES COMPOSES DE L'INVENTION SUR LE CHIMIOTACTISME DES PMN HUMAINS IN VITRO

Le LTB_4 provoque une activation de la migration spontanée des PMN humains. La mesure de l'inhibition de cette migration permet donc de tester l'activité antagoniste des composés de l'invention vis-à-vis du LTB_4 .

PROTOCOLE :

Des PMN incubés dans de l'HBSS sans Ca^{2+} ni Mg^{2+} sont marqués au $^{51}\text{chrome}$ ($1 \mu \text{Ci}/10^6$ cellules) pendant 1 h à 37°C puis lavés deux fois avec de l'HBSS.

5 Les PMN sont ensuite remis en suspension à une concentration de 10^7 cellules/ cm^3 dans du tampon de Hank additionné d'albumine bovine à 1 %. Le LTB_4 et les composés de l'invention en solution dans du tampon de Hank sont ajoutés dans la partie inférieure des chambres BOYDEN-KELLER, deux
10 filtres de nitrate de cellulose (Millipore, $3 \mu\text{m}$) sont placés sur chaque puits et la partie supérieure des chambres est remplie avec la suspension cellulaire (Methods Enzymol 1988, vol. 162, pp 59-64).

Les chambres sont incubées pendant 150 mn à 37°C sous une atmosphère de 95 % air humidifié et 5 % CO_2 .

15 La radioactivité du filtre inférieur est mesurée par un spectromètre à scintillation (Beckman LS 3801).

RESULTATS :

Le LTB_4 (0,1 à 100 nM) provoque une activation de la migration spontanée des PMN humains à travers les filtres des chambres BOYDEN KELLER.

20 Les composés de l'invention se révèlent être de puissants antagonistes du LTB_4 puisqu'ils inhibent de façon dose-dépendante le chimiotactisme cellulaire induit par LTB_4 .

25 A titre d'exemple, le composé de l'exemple 7, jusqu'à une concentration de $50 \mu\text{M}$, permet d'inhiber totalement l'action du LTB_4 sur la migration cellulaire.

EXEMPLE C : ETUDE DE L'ACTIVITE DES COMPOSES DE L'INVENTION SUR LA CONTRACTION DE BANDELETES PARENCHYMEUSES DE POUMON

Le LTB₄ a un effet contracteur sur des bandelettes parenchymateuses de poumon de cobaye isolées. L'activité antagoniste des composés de l'invention sur cette contraction, induite par le LTB₄, est testée.

PROTOCOLE :

5 Des bandelettes parenchymateuses pulmonaires de cobaye DUNKIN HARTLEY sont découpées et placées dans des bains contenant une solution de TYRODE oxygénée par un courant gazeux (95 % O₂ / 5 % CO₂). Les bandelettes sont raccordées à un polygraph (GOULD Statham) avec une tension isométrique de 400 mg. Après 1 h d'équilibre, on ajoute 1 µM de mépyramine
10 et 10 µM d'atropine à la solution de Tyrode et les composés de l'invention sont testés pour leurs activités antagonistes. Les réponses contractiles sont enregistrées pendant 5 mn. Les activités antagonistes des composés de l'invention sont testées par l'addition de ces composés dans le bain 2 mn avant la stimulation de la contraction par 30 nM de LTB₄.

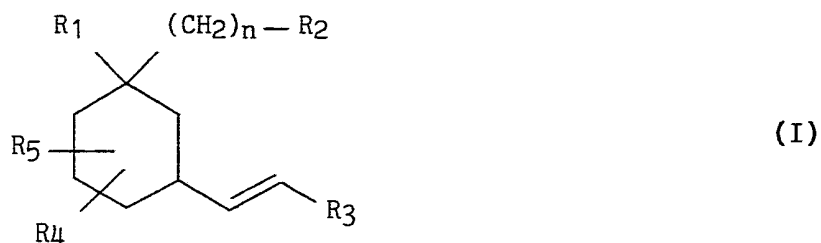
15 RESULTATS :

Les composés de l'invention s'avèrent être de remarquables antagonistes du LTB₄ puisqu'ils antagonisent la contraction parenchymateuse pulmonaire induite par LTB₄.

20 Les concentrations des composés de l'invention inhibant 50 % de la contraction (IC₅₀) s'avèrent étonnamment faibles. A titre d'exemple, l'IC₅₀ du composé de l'exemple 7 est de 40 nM.

REVENDICATIONS

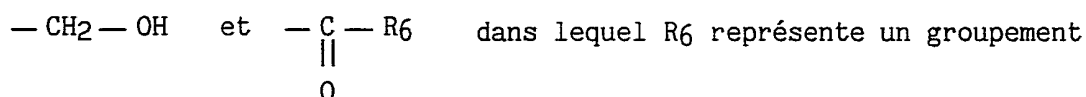
1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 - n représente un entier de 1 à 8,
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi hydroxy et alkoxy,

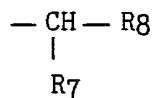
- R₂ représente un radical choisi parmi :



- 10 choisi parmi hydroxyle, alkoxy, et $\begin{array}{c} \text{R}_9 \\ \diagup \\ \text{—N} \\ \diagdown \\ \text{R}_{10} \end{array}$ dans lequel R₉ et R₁₀

représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, et thiomorpholine ;

- 15 - R₃ représente un groupement de formule :



dans lequel R₇ représente un radical choisi parmi hydroxy, alkoxy, et -O-R_A dans lequel R_A représente, un acyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,

et R₈ représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 12 atomes de carbone non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi :

- . hydroxyle,
- . halogène,
- . aryle non substitué,
- . aryle substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, hydroxy, alkyle, alkoxy, et trifluorométhyle,
- . cycloalkyle non substitué,
- . cycloalkyle substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle, oxo, et alkoxy,

R₈ pouvant éventuellement contenir dans son squelette carboné :

- un ou deux hétéroatomes choisis parmi azote, soufre, et oxygène,
- une ou plusieurs liaisons insaturées,

- R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, un radical choisi parmi hydrogène et alkyle,

ou bien, R₄ et R₅ forment ensemble avec le cyclohexane qui les porte un groupement 1,2,3,4-tetrahydronaphtalène ou un groupement perhydro-naphtalène,

étant entendu que lors de la description de la formule (I), et sauf précisions contraires :

- les termes "alkyle", "alkoxy" et "acyle" désignent des groupements linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou naphtyle,
- le terme "liaison insaturée" désigne une double ou une triple liaison,
- le terme "cycloalkyle" désigne un groupement de 3 à 7 atomes de carbone,

leurs énantiomères et diastéréoisomères,
leurs isomères Z et E,
et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 2. Composés selon la revendication 1 dans lesquels R₈ représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 12 atomes de carbone non substitué,
leurs isomères optiques, énantiomères et diastéréoisomères, leurs isomères Z et E, et leurs sels d'addition à un acide ou à une base
10 pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés selon la revendication 1 dans lesquels R₈ représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 12 atomes de carbone substitué par un radical phényl non substitué ou substitué,
leurs isomères optiques, énantiomères et diastéroisomères, leurs isomères
15 Z et E, et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés selon la revendication 1 dans lesquels R₇ représente un hydroxy,
leurs isomères optiques, enantiomères et diastéréoisomères, leurs isomères
20 Z et E, et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

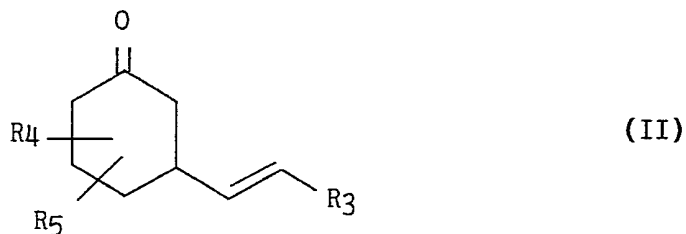
5. Composé selon la revendication 1 qui est le 1-hydroxy-3-((E)-3-tert-butylldiméthylsilyloxy-7-phényl-hept-1-èn-1-yl)cyclohexane-1-acétate d'éthyle et ses isomères optiques, énantiomères et diastéréoisomères.

25 6. Composé selon la revendication 1 qui est le (1S*, 3S*)-1-hydroxy-3-((E)-3-tert-butylldiméthylsilyloxy-7-phenyl-hept-1-èn-1-yl)cyclohexane-1-acétate d'éthyle et ses isomères optiques, énantiomères et diastéréoisomères.

30 7. Composé selon la revendication 1 qui est le (1S*, 3S*)-1-hydroxy-3-((3R*S*, E)-3-hydroxy-7-phényl-hept-1-èn-1-yl)cyclohexane-1-acétate d'éthyle et ses isomères optiques, énantiomères et diastéréoisomères.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

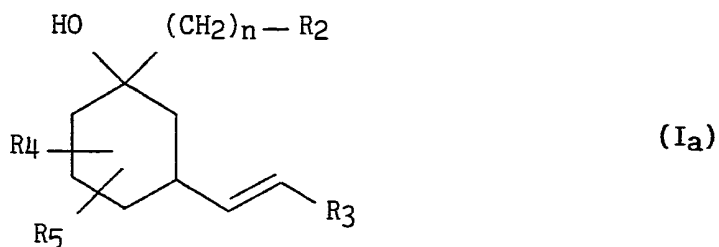
on fait réagir un composé de formule (II) :



5 dans laquelle R₃, R₄, et R₅ sont tels que décrits dans la revendication 1 avec un composé de formule (III) :



dans laquelle R₂ et n sont tels que décrits dans la revendication 1 pour obtenir le composé de formule (I_a) correspondant :

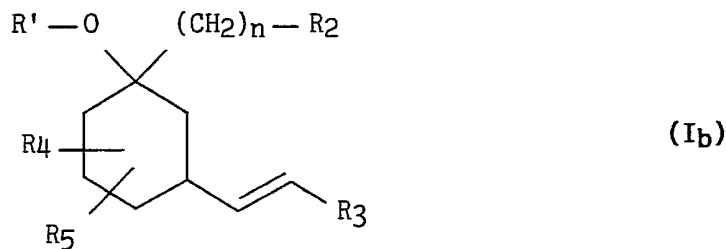


dans laquelle R₁, R₃, R₄, R₅ et n sont tels que définis précédemment, qui peuvent être, si on le désire,

- soit soumis à l'action d'un composé de formule (IV) :

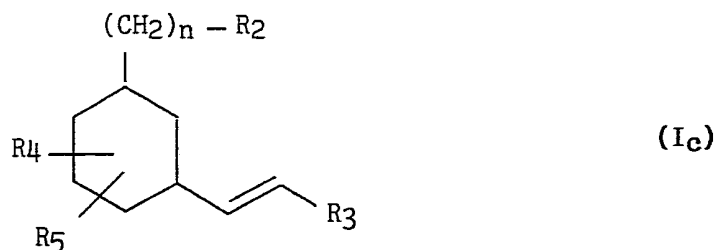


15 dans laquelle R' représente un alkyle pour obtenir les composés de formule (I_b) :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et n sont tels que définis précédemment,

- soit soumis au chlorure de tosylo puis à une réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium pour conduire au composé de formule (Ic) :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et n sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a), (I/b), et (I/c) formant l'ensemble des composés de formule (I) selon la revendication 1,

composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont, si on le désire, séparés en leurs différents énantiomères ou diastéréoisomères, et salifiés le cas échéant avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que la séparation des diastéréoisomères se réalise par chromatographie sur colonne.

10. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que la séparation des diastéréoisomères se réalise par chromatographie sur colonne et en ce que le groupement R_7 des composés de formule (I) selon la revendication 1 représente un groupement tert-butyldiméthylsilyloxy.

11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon la revendication 1 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 utile dans le traitement et la prévention des maladies inflammatoires et des conditions inflammatoires pathologiques.

5 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 utile dans le traitement et la prévention de l'inflammation chronique ou aiguë, articulaire, pulmonaire, cutanée, ou rénale et notamment dans la prévention et le traitement de l'arthrite, de la polyarthrite rhumatoïde, de l'ostéo-arthrose, du psoriasis, des maladies allergiques, de l'asthme, des maladies inflammatoires de l'intestin, des ulcères gastro-intestinaux,
10 de l'ischémie, de l'athérosclérose, de la détresse respiratoire, et du choc septique.

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9301690
FA 482442

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US-A-4 090 019 (TODD R. WILLIAMS) * exemple 14 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07C
Date d'achèvement de la recherche 14 OCTOBRE 1993		Examineur BONNEVALLE E.I.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons * : membre de la même famille, document correspondant		