RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 466 445**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 79 23143**

(54) **Formyl-2 bicyclo-alcanes, intermédiaires de synthèse d'isostères de types 9-désoxy-9a-méthylène de PGI_2.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). **C 07 C 47/445 // 177/00.**

(22) Date de dépôt..... 17 septembre 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Italie, 26 janvier 1978, n° 19616 A/78; 21 décembre 1978, n° 31073 A/78.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 15 du 10-4-1981.

(71) Déposant : Société dite : FARMITALIA CARLO ERBA SPA, résidant en Italie.

(72) Invention de : Carmelo Gandolfi, Carlo Passarotti, William Fava, Angelo Fumagalli, Franco Faustini et Roberto Cesarani.

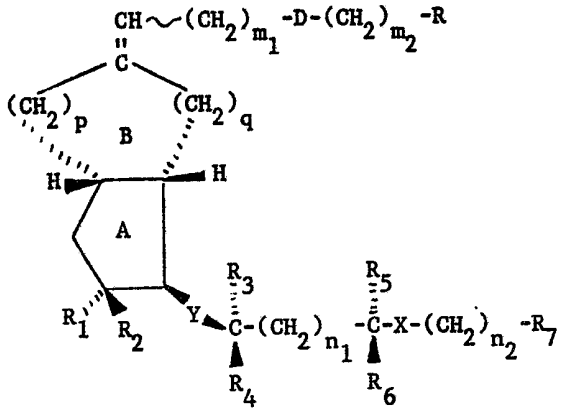
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

3e demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 26 janvier 1979 de la demande de brevet initiale n° 79.02082 (art. 14 de la loi modifiée du 2 janvier 1968).

La présente invention concerne des isostères de type 9-désoxy-9a-méthylène de PGI_2 également appelée acide 6,9α-oxyde-11α,15(S)-dihydroxy-prosta-5(Z),13(E)-diénoïque, utiles comme médicaments en médecine humaine et vétérinaire, et leur procédé de préparation.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) suivante :

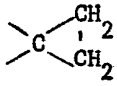


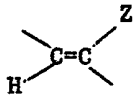
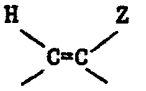
(I)

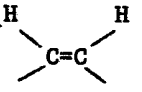
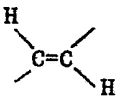
où R représente a) un radical carboxy libre ou estérifié ; b) $-C(OR')_3$ où chacun des symboles R' représente indépendamment un radical alkyle en C_1-C_6 ou phényle ; c) $-CH_2-R''$, où R'' représente un radical hydroxy ou alcoxy en C_2-C_7 ; d) $-CON\begin{matrix}R_a\\R_b\end{matrix}$, où R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_6, alcanoyle en C_2-C_6 ou phényle ; e) $-C\equiv N$; f) $-C\begin{matrix}=N-N\\-NH-N\end{matrix}$; g) $-CHO$; h) $-CH\begin{matrix}X'R'_a\\X'R'_b\end{matrix}$, où chaque symbole X' représente indépendamment -O- ou -S- et les symboles R'_a et R'_b sont identiques ou différents et représentent un radical alkyle en C_1-C_6 ou forment ensemble un radical alkylène en C_2-C_6 droit ou ramifié ;

D représente $-CH_2-$, $>CH-OH$, $\begin{matrix}H\\\diagdown\\C=C\\\diagup\\H\end{matrix}$ (cis), $\begin{matrix}H\\\diagdown\\C=C\\\diagup\\H\end{matrix}$ (trans), $-C\equiv C-$, $>C\equiv O$, -O-, -S- ou $>N-R_c$, où R_c représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_6 ou alcanoyle en C_2-C_6 ;

un des symboles R_1 et R_2 et indépendamment un des symboles R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1-C_6 et l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, alcoxy en C_1-C_6 ou arylalcoxy en C_1-C_6, ou R_1 et R_2 et indépendamment R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo ;

chacun des symboles R_5 et R_6, qui sont identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6 ou halogéno, de préférence fluoro, ou R_5, R_6 et l'atome de carbone auquel ils sont fixés forment un radical $>C=CH_2$ ou  ;

Y représente $-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-$,  (trans),  (cis) où Z représente un atome d'hydrogène ou un radical halogéno, -NH-CO- ou $-NH-CH_2-$;

X représente $-(CH_2)_{m_3}-$, où m_3 est égal à 0 ou 1,  (cis),  (trans), -O-, -S- ou $>N-R_c$, où R_c a la même définition que ci-dessus ;

m_1, m_2, n_1 et n_2, qui sont identiques ou différents, sont égaux à 0 ou à un nombre entier de 1 à 12 tel que la somme de $m_1 + m_2$ et la somme de $n_1 + n_2$ soient inférieures ou égales à 15 ;

p et q ont indépendamment une valeur de 0, 1, 2 ou 3 telle que la somme de p + q ait une valeur de 1 à 6 ;

R_7 représente a') un atome d'hydrogène ; b') un radical alkyle en C_1-C_4 ; c') un radical cycloaliphatique, non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle en C_1-C_6 ou alcoxy en C_1-C_6 ; d') un radical aryle non substitué ou substitué par un ou plusieurs des radicaux suivants : halogéno, halogéno-alkyle en C_1-C_6, alkyle en C_1-C_6, alcoxy en C_1-C_6 ou phényle ; e') un radical hétérocyclique saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs des radicaux suivants : halogéno, halogéno-alkyle en C_1-C_6, alcoxy en C_1-C_6, phényle ou alkyle en C_1-C_6.

L'invention couvre également les lactones dérivant des composés de formule (I) ainsi que les sels convenant en pharmacie humaine ou vétérinaire, les antipodes optiques, les isomères géométriques et les diastéréo-isomères des composés de formule (I) ainsi que leurs mélanges.

Dans la présente description, une liaison discontinue (▬), lorsqu'elle s'applique aux substituants d'un cycle, indique qu'ils sont en configuration α, c'est-à-dire en dessous du plan du cycle ; lorsqu'elle s'applique aux substituants d'un système de type bicyclo[(p+q+1).3.0]alcane (constitué des cycles A et B condensés), qu'ils sont en configuration endo ; et, lorsqu'elle s'applique aux substituants d'une chaîne, qu'ils sont en configuration S. D'autre part, une liaison en coin (◄), lorsqu'elle s'applique à un substituant d'un cycle, indique qu'il est en configuration β, c'est-à-dire qu'il est au-dessus du plan du cycle ; lorsqu'elle s'applique

à un substituant d'un système de type bicyclo[(p+q+1).3.0]alcane, indique qu'il est en configuration exo ; et, lorsqu'elle s'applique à un substituant d'une chaîne latérale, qu'il est en configuration R. Une liaison ondulée (∿) indique que la stéréochimie d'un substituant est indéterminée ; un substituant d'un cycle peut être en configuration α ou β, un substituant d'un système de type bicycloalcane peut être en configuration endo ou exo et un substituant d'une chaîne latérale peut être en configuration R ou S.

Les composés de formule (I) et leurs dérivés de la présente description comportent une liaison cis entre les cycles condensés A et B ; les atomes d'hydrogène unis au système bicyclique à la jonction sont tous deux à l'extérieur de l'angle dièdre formé par les cycles dans la configuration naturelle.

La chaîne latérale du cycle cyclopentane A (chaîne ω) est en configuration trans par rapport au cycle B et en configuration exo par rapport au système bicyclique.

Les composés de l'invention peuvent être sous forme de deux isomères géométriques en fonction de la configuration de la double liaison exocyclique par rapport au cycle B, selon que la chaîne unie à cette double liaison (chaîne α) est du même côté ou du côté opposé de la chaîne fixée au cycle cyclopentane A (chaîne ω) : dans le premier cas, la double liaison exocyclique est en configuration cis ; dans le second cas, elle est en configuration trans. Dans la formule (I) et dans les formules suivantes, le symbole ∿ indique que les deux isomères géométriques sont couverts par l'invention séparément et en mélange.

La notation ci-dessus concerne les composés naturels. Cependant, les énantiomères couverts par l'invention présentent une stéréochimie sur tous les sites asymétriques qui est opposée à celle des composés naturels. Ce sont donc des images spéculaires des composés naturels et leurs noms comportent le préfixe "ent" pour préciser cette caractéristique. Les mélanges d,l contiennent des quantités équimoléculaires des composés naturels et des énantiomères correspondants.

Les radicaux alkyle, alcényle, alcynyle, alcoxy et alcanoyloxy peuvent être droits ou ramifiés, non substitués ou substitués par un ou plusieurs des radicaux suivants : halogéno, alcoxy en C_1-C_6 et aryle, en particulier phényle.

R représente de préférence un radical carboxylique libre ou estérifié ou un sel correspondant.

Un radical alkyle en C_1-C_6 est de préférence un radical méthyle, éthyle ou propyle.

Un radical acyloxy en C_2-C_7 est de préférence un radical alcanoyloxy en C_2-C_6, par exemple acétoxy, propionyloxy ou benzoyloxy.

Un radical alcanoyle en C_2-C_6 est de préférence le radical acétyle ou propionyle.

Un radical alkylène en C_2-C_6 est de préférence le radical éthylène ou propylène.

Un radical alcoxy en C_1-C_6 est de préférence le radical méthoxy, éthoxy ou propoxy.

Un radical arylalkyle en C_1-C_6 est de préférence le radical benzyle.

Un radical arylalcoxy en C_1-C_6 est de préférence le radical benzyloxy.

Un radical alcényle en C_2-C_{10} est de préférence le radical $-CH=CH-R_8$, où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_8 droit ou ramifié, mais c'est de préférence un radical vinyle.

Un radical alcynyle en C_2-C_{10} est de préférence un radical $-C\equiv C-R_8$, où R_8 a la même définition que ci-dessus, mais c'est de préférence un radical éthynyle.

Un radical halogéno-alkyle en C_1-C_6 est de préférence un radical trihalogéno-alkyle en C_1-C_6, en particulier le radical trifluoro-méthyle.

Lorsque Z représente un radical halogéno, c'est de préférence le radical chloro ou bromo.

De préférence, les symboles R_5 et R_6 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6 ou fluoro.

Lorsque R_7 représente un radical alkyle en C_1-C_4, on préfère le radical méthyle.

Lorsque R_7 représente un radical aryle, on préfère le radical phényle, α-naphtyle ou β-naphtyle.

Lorsque R_7 représente un radical cycloaliphatique, il peut être mono-, bi- ou tricyclique. S'il est monocyclique, on préfère un radical cycloalkyle ou cycloalcényle en C_3-C_9, tel qu'un radical cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclopentényle, cyclohexényle et cycloheptényle. S'il est bicyclique, on préfère le radical norbornyle. S'il est tricyclique, on préfère le radical adamantyle.

Lorsque R_7 représente un radical cycloaliphatique, on préfère un radical monocycloaliphatique comme précédemment défini.

Lorsque R_7 représente un radical hétérocyclique, il peut être mono- ou bicyclique et comporter comme hétéroatome au moins un atome d'azote, de soufre et d'oxygène. Cependant, le radical hétérocyclique est de préférence monocyclique et est, en particulier, un radical tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényle, tétrahydropyrannyle, pyrrolyle, pyrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle ou pyridazinyle.

Lorsque R représente un radical carboxy estérifié, on préfère qu'il réponde à la formule $-COOR_9$, où R_9 représente un radical alkyle en C_1-C_{12}, en particulier un radical méthyle, éthyle, propyle, heptyle ou alcényle en C_2-C_{12}, en particulier allyle.

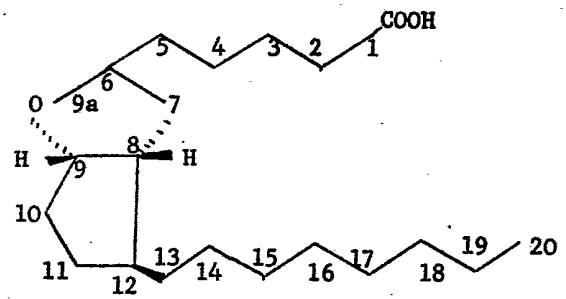
De préférence, m_1, m_2, n_1 et n_2 ont indépendamment une valeur de 0, 1, 2 ou 3.

On peut former les sels convenant en pharmacie humaine ou vétérinaire des composés de formule (I) avec des acides et des bases minéraux et organiques.

Parmi les acides minéraux convenant en pharmacie humaine ou vétérinaire figurent les acides chlorhydrique, bromhydrique et sulfurique, tandis que, parmi les acides organiques, figurent les acides citrique, fumarique, tartrique, maléique, méthanesulfonique et éthanesulfonique. Les bases minérales acceptables peuvent être les hydroxydes des métaux alcalins ou alcalino-terreux, du zinc et de l'aluminium. Des bases organiques acceptables peuvent être des amines telles que la méthylamine, la diéthylamine, la triméthylamine, l'éthylamine, la dibutylamine, la triisopropylamine, la N-méthylhexylamine, la décylamine, la dodécylamine, l'allylamine, la crotylamine, la cyclopentylamine, la dicyclohexylamine, la benzylamine, la dibenzylamine, l'α-phényléthylamine, la β-phényléthylamine, l'éthylènediamine, la diéthylènetriamine et d'autres amines aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques semblables telles que la pipéridine, la morpholine, la pyrrolidine, la pipérazine, ainsi que des dérivés substitués tels que la 1-méthylpipéridine, la 4-éthylmorpholine, la 1-isopropylpyrrolidine, la 2-méthylpyrrolidine, la 1,4-diméthylpipérazine, la 2-méthylpipéridine et des dérivés hydrophiles tels que la mono-, la di- ou la triéthanolamine, le 2-amino-2-butanol, le 2-amino-1-butanol, le 2-amino-2-éthyl-1,3-propanediol, le 2-amino-2-méthyl-1-propanol, le tris-(hydroxyméthyl)aminométhane, la N-phényléthanolamine, la N-(p-tert-pentylphényl)-diéthanolamine, l'éphédrine, la procaïne et des α- et β-amino-acides tels que la lysine et l'arginine.

Les sels préférés de l'invention sont des composés de formule (I) où R représente $-COOR_d$, où R_d est un cation convenant en pharmacie humaine ou vétérinaire dérivant d'une des bases précitées.

Dans la présente description, on désigne les composés de l'invention comme des dérivés de bicyclo[(p+q+1).3.0]alcane ou mieux comme des dérivés d'un composé à 20 atomes de carbone, l'acide prostacyclanoïque, répondant à la formule suivante :



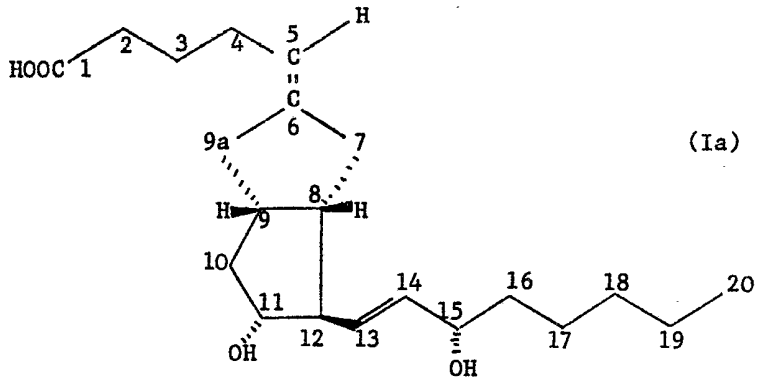
où la position de l'atome d'oxygène est appelée position 9a.

Donc, un composé de formule (I) où p et q sont égaux à 1 est un dérivé de type bicyclo[3.3.0]octyl ou de préférence un dérivé d'acide 9a-désoxy-9a-méthylèneprostacyclanoïque, car un radical méthylène a pris la place de l'hétéroatome en position 9a de l'acide prostacyclanoïque. Un composé de formule (I) où p est égal à 2 et q est égal à 1 est un dérivé de type bicyclo[4.3.0]nonyl ou de préférence un dérivé d'acide 9a-désoxy-9a,9b-diméthylèneprostacylanoïque, car deux radicaux méthylène ont remplacé l'hétéroatome en position 9a de l'acide prostacyclanoïque. De façon analogue, un composé de formule (I) où p est égal à 3 et q est égal à 1 est un dérivé de type bicyclo[5.3.0]dodécyl ou de préférence un dérivé d'acide 9a-désoxy-9a,9b,9c-triméthylèneprostacyclanoïque.

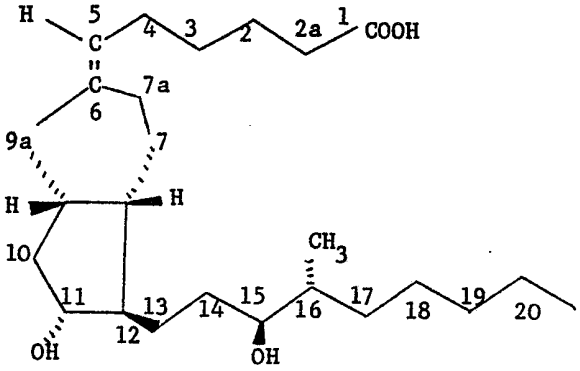
De façon analogue, les dérivés d'acide prostacyclanoïque où q est égal à 2 ou 3 sont appelés respectivement dérivés de type "7a-homo" ou "7a,7b-dihomo", tandis que les composés de formule (I) où p ou q est égal à 0 sont appelés respectivement dérivés de type "9a-nor-méthylène" ou de type "7-nor-méthylène".

On utilise la même notation (homo, dihomo, nor, dinor, etc.) pour indiquer l'allongement (dans le premier cas) ou le raccourcissement (dans le second cas) des chaînes α et ω par un nombre d'atomes de carbone égal à 1, 2 ou plus par rapport au nombre des atomes de carbone de l'acide prostacyclanoïque.

Comme exemples de cette nomenclature, on appelle les deux composés (Ia) et (Ib) suivants :



(Ia)



(Ib)

(Ia) acide 7-endo-hydroxy-6-exo-(3"S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo-[3.3.0]octyl-3(5')-pent-5'-trans-énoïque, ou acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacyclane-5,13-diénoïque ; et

(Ib) acide 8-endo-hydroxy-7-exo-(3"R-hydroxy-4'S-méthyl-non-1'-yl)-bicyclo-[4.3.0]nonyl-3(6')-hex-6'-cis-énoïque, ou acide 5c-11α,15R-dihydroxy-16S,20-diméthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-7a,2a-dihomo-prostacycl-5-énoïque.

Dans l'invention, les composés préférés de formule (I) sont ceux où R est un radical carboxy libre ou salifié ; R_7 représente un radical alkyle en C_1-C_4 droit ou ramifié, phényle éventuellement substitué comme précédemment décrit, monohétérocyclique saturé (de préférence tétrahydrofuryle ou tétrahydrothiényle) ou monocycloalkyle en C_5-C_7 et les autres substituants ont les définitions précédemment indiquées.

Dans l'invention, on préfère particulièrement les composés suivants :

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5c,13t-11α,15R-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoïque et son épimère 15R,
l'acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-ène-13-ynoïque et son épimère 15R,
un dérivé de type 16S-méthyl des acides précités,
un dérivé de type 20-méthyl des acides précités,
l'acide 5c,13t-4-oxo-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,
la 1,4-γ-lactone de l'acide 5c,13t-4S,11α,15S-trihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque et son épimère 4R,
le sel de sodium de l'acide 5c,13t-4S,11α,15S-trihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque et son épimère 4R,
l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-17-phényl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-17(2')-tétrahydrofuryl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16-m-trifluorométhylphénoxy-17,18,19,20-tétranor-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5c,13t-11α,15(S)-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16-méthyl-16-butoxy-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5c,11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16R-fluoro-prostacycl-5-ène-13-ynoïque,
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t,13t-11α,15R-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoïque et son épimère 15R,
l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-ène-13-ynoïque et son épimère 15R,
un dérivé de type 16S-méthyl des acides précités,
un dérivé de type 20-méthyl des acides précités,

l'acide 5t,13t-4-oxo-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,

la 1,4-γ-lactone de l'acide 5t,13t-4S,11α,15S-trihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque et son épimère 4R,

le sel de sodium de l'acide 5t,13t-4S,11α,15S-trihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque et son épimère 4R,

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-17-phényl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-17(2')-tétrahydrofuryl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16-m-trifluorométhylphénoxy-17,18,19,20-tétranor-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16-méthyl-16-butoxy-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16R-fluoro-prostacycl-5-ène-13-ynoïque,

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-nor-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-nor-méthylène-20-méthyl-13,14-didéhydro-prostacycla-5-ène-13-ynoïque,

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-7-nor-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-7-nor-méthylène-17-phényl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-7-nor-méthylène-16S-fluoro-13,14-didéhydro-prostacycla-5-ène-13-ynoïque et son isomère 16R-fluoro,

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-prostacycla-5-ène-13-ynoïque,

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,

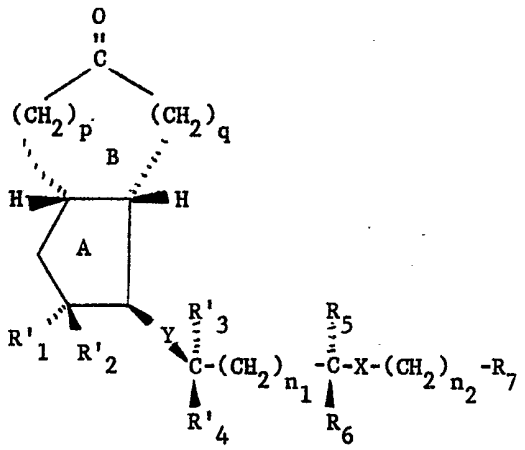
l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-15-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque,

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-16S-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque et son isomère 16R-méthyl,
l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-16-phénoxy-17,18,19,20-tétranor-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5-ène-13-ynoïque,
l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b,7a-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-nor-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-nor-méthylène-20-méthyl-13,14-didéhydro-prostacycla-5-ène-13-ynoïque,
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-7-nor-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-7-nor-méthylène-17-phényl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-7-nor-méthylène-16S-fluoro-13,14-didéhydro-prostacycla-5-ène-13-ynoïque et son isomère 16R-fluoro,
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-prostacycla-5-ène-13-ynoïque,
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-15-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-16S-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque et son isomère 16R-méthyl,
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-16-phénoxy-17,18,19,20-tétranor-prostacycla-5,13-diénoïque,
l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5-ène-13-ynoïque, et
l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b,7a-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5,13-diénoïque,
ainsi que les dérivés de type 11-désoxy, les épimères en position 11, les isomères de type 15R-hydroxy et tous les énantiomères des composés ci-dessus,

ainsi que leurs sels convenant en pharmacie humaine ou vétérinaire.

On prépare les composés de l'invention selon le mode opératoire suivant :

1) alkylation du composé (II) :



(II)

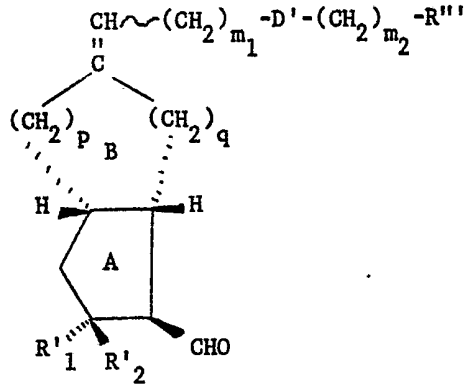
où p, q, Y, n_1, n_2, X, R_5, R_6 et R_7 ont la même définition que ci-dessus ; un des symboles R'_1 et R'_2 et indépendamment un des symboles R'_3 et R'_4 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1-C_6 et l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, alcoxy en C_1-C_6, aryloxy en C_1-C_6 ou un groupe protecteur fixé au système bicyclique ou à la chaîne latérale par une liaison éther, ou R'_1 et R'_2 et indépendamment R'_3 et R'_4 forment ensemble un groupe protecteur de la fonction cétone, avec un composé de formule (III) :

$$E\text{-}\underset{(-)}{CH}\text{-}(CH_2)_{m_1}\text{-}D\text{-}(CH_2)_{m_2}\text{-}R''' \qquad \text{(III)}$$

où D, m_1 et m_2 ont la même définition que ci-dessus ; E représente un radical $(C_6H_5)_3P$- ou $(R_eO)_2P \longrightarrow (O)$- où chacun des symboles R_e peut représenter indépendamment un radical alkyle en C_1-C_6 ou phényle ; R''' représente a") un radical carboxylique libre ou estérifié ou un sel correspondant ; b") $-C(OR')_3$ où R' a la même définition que ci-dessus ; c") $-CH_2-R^{IV}$ où R^{IV} représente un radical acyloxy en C_2-C_7 ou un groupe protecteur fixé à $-CH_2-$ par une liaison éther ; d") $-CON\begin{matrix}R_a\\R_b\end{matrix}$ où R_a et R_b ont la même définition que ci-dessus ; e") $-C\equiv N$; f") $-C\begin{matrix}=N\text{-}N\\NH\text{-}N\end{matrix}$; g") $-CH\begin{matrix}X'R'_a\\X'R'_b\end{matrix}$ où X', R'_a et R'_b ont la même

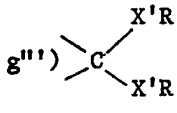
définition que ci-dessus, suivie, si on le désire, de l'élimination de tout groupe protecteur présent ;

2) alkylation d'un composé de formule (IV) :

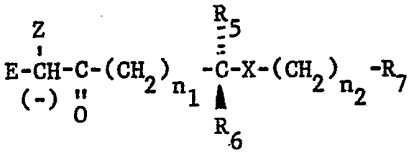


(IV)

où R"', m_2, m_1, p, q, R'_1 et R'_2 ont la même définition que ci-dessus et D' représente a"') -O- ; b"') -S- ; c"') $>N-R_c$, où R_c a la même définition que ci-dessus ; d"') -CH=CH- (cis) ; e"') -CH=CH- (trans) ; f"') -C≡C- ;

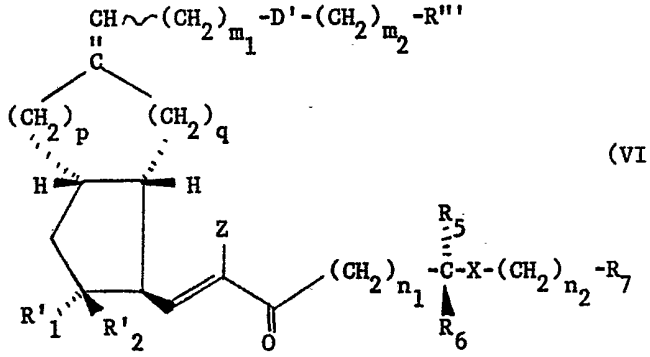
g"') , où X', R'_a et R'_b ont la même définition que ci-dessus ;

h"') $>CH\sim OCOR'$, où R' a la même définition que ci-dessus ; i"') $-CH_2-$; ou D', R"' et $-(CH_2)_{m_2}-$ forment un radical $-CH-(CH_2)_{m_2}$, où m_2 a la même définition que ci-dessus, avec un composé de formule (V) :



(V)

où E, Z, n_1, R_5, R_6, X, n_2 et R_7 ont la même définition que ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (VI) :

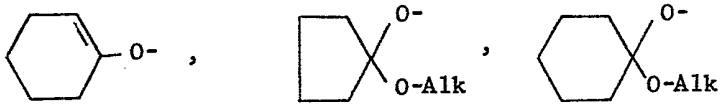


(VI)

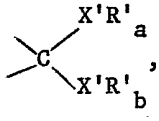
où R''', m_2, D', m_1, p, q, R'_1, R'_2, Z, n_1, R_5, R_6, X, n_2 et R_7 ont la même définition que ci-dessus, et, si on le désire, on peut éliminer le groupe protecteur d'un composé de formule (VI) pour obtenir un composé de formule (I) où Y représente -CH-CZ- (trans), Z a la même définition que ci-dessus et R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo et/ou, si on le désire, on peut réduire un composé de formule (VI) où Z représente un atome d'hydrogène ou un composé de formule (I) où Y représente -CH=CZ- (trans), Z représente un atome d'hydrogène et R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, pour obtenir, après élimination des groupes protecteurs, un composé de formule (I) où Y représente $-CH_2-CH_2-$ et R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, et/ou, si on le désire, par addition nucléophile sur le radical carbonyle libre de la chaîne ω d'un composé de formule (VI) ou d'un composé de formule (I) où Y représente $-CH_2-CH_2-$ ou -CH=CZ- (trans) où Z a la même définition que ci-dessus et R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, pour obtenir, après élimination des groupes protecteurs, un composé de formule (I) où Y représente $-CH_2-CH_2-$ ou -CH=CZ- (trans), Z a la même définition que ci-dessus et un des symboles R_3 et R_4 représente un radical hydroxy, tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1-C_6, et, si on le désire, on peut préparer le dérivé de type éther à partir d'un composé de formule (I) où Y représente $-CH_2-CH_2-$ ou -CH=CZ- (trans), Z a la même définition que ci-dessus, un des symboles R_3 et R_4 représente un radical hydroxy, tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1-C_6 et tout autre radical hydroxy présent est protégé comme précédemment décrit, pour obtenir, après élimination des groupes protecteurs, un composé de formule (I) où Y représente $-CH_2-CH_2-$ ou -CH=CZ- (trans), Z a la même définition que ci-dessus et un des symboles R_3 et R_4 représente un radical alcoxy en C_1-C_6 ou arylalcoxy en C_1-C_6, tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1-C_6, et/ou, si on le désire, on peut déshydrohalogéner un composé de formule (I) où Y représente -CH=CZ- (trans), Z représente un radical halogéno, un des symboles R_3 et R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1-C_6, tandis que l'autre représente un radical hydroxy, alcoxy en C_1-C_6 ou arylalcoxy en C_1-C_6, ou R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, et tout radical hydroxy, oxo ou carboxy présent est libre ou protégé comme précédemment défini, pour obtenir, après

élimination des groupes protecteurs, un composé de formule (I) où Y représente -C≡C- et un des symboles R_3 et R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1-C_6, tandis que l'autre représente un radical hydroxy, alcoxy en C_1-C_6 ou arylalcoxy en C_1-C_6, ou R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, et/ou, si on le désire, on peut préparer la lactone ou un dérivé salifié d'un composé de formule (I), et/ou, si on le désire, on peut préparer un composé libre de formule (I) à partir d'un sel correspondant, et/ou, si on le désire, on peut séparer un mélange des composés isomères de formule (I) en ses isomères individuels. Dans les procédés ci-dessus, lorsqu'un ou plusieurs substituants sont précisés pour un composé, tous les autres ont la définition précédemment indiquée relativement à la formule (I).

Les groupes protecteurs des radicaux hydroxy sont des restes éther ou ester qu'il est facile de transformer en radicaux hydroxy dans des conditions modérées, par exemple par hydrolyse acide. Des groupes protecteurs préférés sont des groupes de type éthers silyliques, par exemple des groupes éthers trialkylsilyliques tels que les groupes éthers triméthyl-, diméthyl-tert-butyl-, diméthyl-isopropyl- ou diméthyléthyl-silyliques, ainsi que des groupes éther acétalique et éther énolique, par exemple éther tétrahydropyrannylique, éther tétrahydrofurylique, éther dioxannylique, éther oxathianylique,



où Alk représente un radical alkyle en C_1-C_6.

Les groupes protecteurs de la fonction cétone sont de préférence des restes cétal et thiocétal, , où X', R'_a et R'_b ont la même définition que ci-dessus.

On effectue l'alkylation d'un composé (II) avec un composé (III) comme celle d'un composé (IV) avec un composé (V) par emploi d'un excès d'au moins 1,1 équivalent molaire de (III) ou de (V) par mole de (II) ou de (IV). On peut effectuer la réaction dans un solvant inerte, par exemple un éther linéaire ou cyclique, tel que l'éther éthylique, le tétrahydrofuranne, le dioxanne ou le diméthoxyéthane ; dans un hydrocarbure aliphatique ou aromatique, tel que l'hexane normal, l'heptane normal, le benzène ou le

toluène ; dans un hydrocarbure halogéné tel que le dichlorométhane ou le tétrachlorure de carbone, ainsi que dans les mélanges de ces solvants.

En particulier, lorsque E dans les composés (III) ou (V) représente $(C_6H_5)_3P$-, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphoramide et d'autres solvants aprotiques sont particulièrement utiles. Le diméthylsulfoxyde forme par réaction avec un hydrure alcalin le carbanion diméthylsulfinyle qui produit les carbanions de formules (III) et (V) à partir des phosphoranes et phosphonates correspondants ; on préfère donc particulièrement ce solvant car il permet de produire in situ les carbanions (III) et (V).

Pour les alkylations précédemment décrites, la température de réaction peut être comprise entre le point de congélation et le point d'ébullition de l'eau, bien qu'on préfère particulièrement opérer à la température ordinaire.

La réaction d'un composé (II) avec un composé (III) produit un mélange d'isomères géométriques car la nouvelle double liaison exocyclique formée lors de la réaction peut être en configuration cis ou trans. La réaction entre un composé (IV) et un composé (V) produit l'un de ces isomères cis ou trans ou les deux, selon que le composé (IV) utilisé est un isomère cis, un isomère trans ou un mélange des deux. Si on le désire, on peut séparer les isomères géométriques individuels par cristallisation fractionnée dans un solvant approprié ou par chromatographie, par exemple par chromatographie en couche mince, chromatographie sur colonne ou chromatographie liquide-liquide, à pression faible, moyenne ou élevée. On peut utiliser un gel de silice ou du silicate de magnésium comme support avec un solvant tel que le cyclohexane, l'hexane normal, le benzène, le chlorure de méthylène, l'éther éthylique, l'éther isopropylique, l'acétate d'éthyle ou l'acétate de méthyle comme phase mobile.

S'il est nécessaire, on peut éliminer les groupes éthers protecteurs des fonctions hydroxy par hydrolyse acide modérée, par exemple avec des acides mono- ou polycarboxyliques tels que l'acide acétique, l'acide formique, l'acide citrique, l'acide oxalique ou l'acide tartrique, dans un solvant tel que l'eau, l'acétone, le tétrahydrofuranne, le diméthoxyéthane ou un alcool de bas poids moléculaire ou avec un acide sulfonique tel que l'acide p-toluènesulfonique, dans un alcool de bas poids moléculaire tel que l'éthanol ou le méthanol anhydres, ou avec une résine de type polystyrènesulfonique. Par exemple, on utilise un acide polycarboxylique (tel que l'acide oxalique ou l'acide citrique) 0,1 à 0,25N avec un solvant

approprié de bas point d'ébullition miscible à l'eau et facile à éliminer sous vide à la fin de la réaction.

On peut éliminer sélectivement les restes éther silylique en présence d'autres groupes protecteurs avec des ions F^- dans des solvants tels que le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide.

On peut éliminer les groupes protecteurs esters selon des techniques classiques de saponification.

On élimine généralement les groupes protecteurs de type cétal ou thiocétal des cétones qui sont généralement des groupes acétal ou thioacétal, par hydrolyse acide modérée comme précédemment décrit.

On peut éliminer sélectivement les thiocétals et les thioacétals en présence d'autres groupes protecteurs, par exemple avec du chlorure mercurique dans l'acétone aqueuse ou l'acétonitrile, ou dans un de leurs mélanges, en présence d'un carbonate alcalino-terreux tel que le carbonate de calcium ou de magnésium.

On effectue de préférence la réduction éventuelle d'un composé (VI) où Z représente un atome d'hydrogène ou d'un composé (I) où Y représente -CH=CZ- (trans), où Z représente un atome d'hydrogène et R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, pour obtenir, après élimination des groupes protecteurs, un composé (I) où Y représente $-CH_2-CH_2-$ et R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, dans de l'ammoniac liquide avec ou sans cosolvant (par exemple un alcool aliphatique tel que le butanol tertiaire ou un 2-alkyl-C_1-C_4-propane-2-ol, ou un éther cyclique tel que le tétrahydrofuranne ou le dioxanne) avec un excès d'un métal alcalin ou alcalino-terreux tel que le lithium, le sodium, le potassium ou le calcium. A la fin de la réaction, on utilise comme source de protons un acide faible tel que le chlorure ou le sulfate d'ammonium ou un alcool aliphatique tel que l'éthanol ou le propanol. La température de la réaction peut être comprise entre -70°C et la température de reflux du solvant.

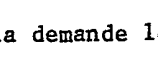
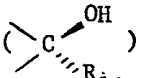
L'addition nucléophile au radical carbonylique libre de la chaîne ω d'un composé (VI) ou d'un composé (I) où Y représente $-CH_2-CH_2$ ou -CH=CZ- (trans), Z a la même définition que ci-dessus et R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, forme un alcool secondaire ou tertiaire selon le nucléophile.

On prépare de préférence un alcool secondaire avec un borohydrure alcalin ou alcalino-terreux (tel que le borohydrure de sodium, de lithium, de calcium ou de magnésium) ou avec le borohydrure de zinc, pour obtenir, après élimination des groupes protecteurs, un composé (I)

où Y représente $-CH_2-CH_2-$ ou -CH=CZ- (trans), Z a la même définition que ci-dessus et un des symboles R_3 et R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical hydroxy. On utilise 0,5 à 6 moles d'agent réducteur par mole du dérivé carbonylé (VI) ou (I) dans un solvant aqueux ou anhydre, par exemple un éther linéaire ou cyclique tel que l'éther éthylique, le tétrahydrofuranne, le diméthoxyéthane ou le dioxanne, un hydrocarbure aliphatique ou aromatique tel que l'heptane normal ou le benzène, un hydrocarbure halogéné tel que le chlorure de méthylène, ou un solvant hydroxylé tel que l'alcool méthylique, éthylique ou isopropylique, ainsi que leurs mélanges. La température de la réaction peut être comprise entre -40°C et le point d'ébullition du solvant, mais elle est de préférence comprise entre -25°C et +25°C.

Pour préparer un alcool tertiaire, on fait réagir un dérivé organométallique pour obtenir, après élimination des groupes protecteurs, un composé (I) où Y représente $-CH_2-CH_2$ ou -CH=CZ- (trans), Z a la même définition que ci-dessus et un des symboles R_3 et R_4 représente un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1-C_6, tandis que l'autre représente un radical hydroxy. Le dérivé organométallique peut être un dérivé de magnésium tel que $R_{10}MgHal$ (où R_{10} représente un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1-C_6 et Hal représente un radical halogéno, de préférence chloro ou bromo), un cuprate de lithium tel que $R_{10}CuLi$ (où R_{10} a la même définition que ci-dessus), un dérivé organolithique tel que $R_{10}Li$ où R_{10} a la même définition que ci-dessus), ou un acétylure alcalin ou alcalino-terreux $(R_{11}-C\equiv C-)_n^- M^{n+}$ (où n est égal à 1 ou 2, R_{11} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_8 droit ou ramifié, un radical arylalkyle en C_1-C_6 ou aryle, en particulier phényle, et M représente un métal alcalin ou alcalino-terreux). On effectue de préférence la réaction entre le composé carbonylé et un de ces dérivés organométalliques avec 1,05 mole (ou légèrement plus) de dérivé organométallique par mole de composé carbonylé dans un solvant anhydre, par exemple un solvant aprotique tel que le diméthylsulfoxyde ou l'hexaméthylphosphoramide, un éther linéaire ou cyclique tel que l'éther éthylique, le tétrahydrofuranne, l'anisole, le dioxanne ou le diméthoxyéthane ou un hydrocarbure aliphatique ou aromatique tel que l'heptane normal, l'hexane normal, le benzène ou le toluène. La température de réaction peut être comprise entre environ -70°C et le point d'ébullition du solvant, mais on préfère qu'elle soit comprise entre -60°C et 20°C.

Qu'il s'agisse d'un alcool secondaire ou tertiaire, le

produit de cette addition nucléophile est un mélange des alcools épimères S et R. On peut séparer à la demande les alcools individuels S () et R () (où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1-C_6, selon les techniques de cristallisation fractionnée et de chromatographie précédemment décrites.

On peut effectuer la préparation éventuelle d'éthers à partir de ces alcools secondaires et tertiaires pour obtenir, après élimination des groupes protecteurs, des composés de formule (I) où Y représente $-CH_2-CH_2-$ ou -CH=CZ- (trans), Z a la même définition que ci-dessus et un des symboles R_3 et R_4 représente un radical alcoxy en C_1-C_6 ou aryl-alcoxy en C_1-C_6 tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle ou aryl-alkyle en C_1-C_6, avec un diazoalcane éventuellement aryl-substitué, en présence d'un catalyseur tel que l'acide fluoroborique ou le trifluorure de bore, dans un solvant organique tel que le dichlorométhane. Sinon, on peut faire réagir le radical hydroxy (libre ou salifié) avec un halogénure d'alkyle ou d'aryl-alkyle, en présence d'une base telle que l'oxyde d'argent, dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde ou le diméthylformamide.

On effectue la déshydrohalogénation éventuelle d'un composé de formule (I) où Y représente -CH=CZ- (trans) , Z représente un radical halogéno, un des symboles R_3 et R_4 représente un radical hydroxy, alcoxy en C_1-C_6 ou aryl-alcoxy en C_1-C_6, tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, alcynyle en C_2-C_{10}, phényle, aryl-alkyle en C_1-C_6 ou R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, pour obtenir le composé (I) correspondant où Y représente -C≡C-, avec un agent de déshydrohalogénation choisi de préférence parmi CH_3-SO-$CH_2^{\ominus}$, le diazabicyclo-undécène, le diazabicyclononène et un amidure ou un alcoolate de métal alcalin. On utilise 1 à 5 moles (de préférence 1,5 à 1,8 mole) d'agent de déshydrohalogénation par mole de composé (I) et on effectue de préférence la réaction dans une atmosphère dépourvue d'oxygène dans un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, l'hexaméthylphosphoramide, un éther linéaire ou cyclique ou un hydrocarbure aliphatique ou aromatique tel que ceux précédemment indiqués, l'ammoniac liquide ou un mélange de ces solvants, à une température

comprise entre -60°C et le point d'ébullition de l'eau. Sauf dans le cas de l'ammoniac, on préfère opérer à la température ordinaire.

Cette déshydrohalogénation éventuelle d'un composé (I), où Y représente -CH=CZ- (trans) et Z représente un radical halogéno pour produire le dérivé correspondant où Y représente -C≡C-, peut précéder l'addition nucléophile du radical carbonylé et la préparation ultérieure d'éthers à partir de l'alcool produit.

On effectue les réactions suivantes selon des techniques classiques : transformation éventuelle d'un composé de formule (I) en un autre, préparation éventuelle d'une lactone ou d'un sel, préparation du composé libre (I) à partir d'un de ses sels et séparation des isomères individuels d'un mélange.

Par exemple, on peut préparer un composé de formule (I) où R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène à partir d'un composé de formule (I) où un des symboles R_3 et R_4 représente un atome d'hydrogène tandis que l'autre représente un radical hydroxy, par préparation du tosylate à partir de l'alcool, par exemple par traitement avec le chlorure de tosyle en présence d'une base et réduction du tosylate par $NaBH_4$ ou $NaB(CN)H_3$ dans l'eau, un alcool aqueux ou le diméthylformamide ou avec $LiAlH_4$ dans un solvant anhydre tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre la température ordinaire et le point d'ébullition du solvant. De façon analogue, on peut préparer un composé de formule (I) où R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène à partir d'un composé de formule (I) où un des symboles R_1 et R_2 représente un atome d'hydrogène tandis que l'autre représente un radical hydroxy et on peut préparer un composé (I) où D représente $-CH_2-$ à partir d'un composé de formule (I) où D représente $>CH-OH$.

On peut préparer un composé de formule (I) où R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo à partir d'un composé de formule (I) où un des symboles R_3 et R_4 représente un atome d'hydrogène tandis que l'autre représente un radical hydroxy, par oxydation sélective avec un excès de MnO_2 activé dans un solvant inerte qui est de préférence un solvant chloré tel que le chlorure de méthylène ou le chloroforme, à la température ordinaire, ou sinon avec 1,1 à 1,2 équivalent molaire de dichlorodicyanobenzoquinone dans un solvant inerte tel que le dioxanne, le benzène ou un de leurs mélanges, à une température comprise entre 40°C et le point d'ébullition du solvant.

De façon analogue, on peut préparer un composé de formule (I) où R_1 et R_2 forment ensemble un radical oxo à partir d'un composé de formule (I) où un des symboles R_1 et R_2 représente un atome d'hydrogène, tandis que l'autre représente un radical hydroxy et on peut préparer un composé (I) où D représente $\geq C=O$ à partir d'un composé de formule (I) où D représente $\geq CH-OH$.

Lorsqu'on désire oxyder uniquement l'une de plusieurs fonctions alcool secondaire, on doit protéger les autres comme précédemment décrit ; on élimine ensuite les groupes protecteurs à la fin de la réaction.

On peut préparer un composé de formule (I) où un des symboles R_1 et R_2 représente un radical alcoxy en C_1-C_6 ou aryl-alcoxy en C_1-C_6 à partir d'un composé de formule (I) où un des symboles R_1 et R_2 représente un radical hydroxy, par éthérification comme décrit pour un composé de formule (I) où un des symboles R_3 et R_4 représente un radical hydroxy. Egalement, lorsqu'on désire ne faire réagir qu'une fonction alcool secondaire parmi plusieurs, on doit protéger les autres ; on élimine ensuite les groupes protecteurs à la fin de la réaction.

On peut préparer un composé de formule (I) où R représente un groupe ester carboxylique (par exemple un radical alcoxy(C_1-C_{12})carbonyle) à partir d'un composé de formule (I) où R représente un radical carboxylique libre, selon les modes opératoires classiques suivants, par exemple par réaction avec un alcool approprié tel qu'un alcool aliphatique en C_1-C_{12}, en présence d'un catalyseur acide tel que l'acide p-toluènesulfonique, ou sinon par traitement avec un diazoalcane.

On peut effectuer la conversion éventuelle d'un composé de formule (I) où R représente un radical carboxy estérifié (c'est-à-dire un radical alcoxy(C_1-C_{12})carbonyle) en un composé de formule (I) où R représente un radical carboxy libre, selon des techniques classiques de saponification telles que le traitement avec un hydroxyde alcalin ou alcalino-terreux dans l'eau ou un alcool aqueux, suivi d'une acidification.

On peut effectuer la préparation éventuelle d'un composé de formule (I) où R représente $-CH_2-R''$ (où R" est un radical hydroxy) à partir d'un composé de formule (I) où R représente un radical carboxy libre ou estérifié, par réduction d'un ester par $LiAlH_4$ dans l'éther éthylique ou le tétrahydrofuranne à reflux.

On peut effectuer le conversion éventuelle d'un composé de

formule (I) où R représente un radical carboxy libre en un composé de formule (I) où R représente $-CON\begin{matrix}R_a\\R_b\end{matrix}$ (où R_a et R_b ont la même définition que ci-dessus) par traitement avec une amine HNR_aR_b, en présence d'un agent de condensation, par exemple un carbodiimide, tel que le dicyclohexylcarbodiimide. On peut transformer un composé de formule (I) où R représente un ester carboxylique en un composé de formule (I) où R représente $-CON\begin{matrix}R_a\\R_b\end{matrix}$ par traitement avec une amine HNR_aR_b dans un solvant organique approprié, à reflux, pendant 2 à 3 heures.

On peut, pour effectuer la préparation éventuelle d'un composé de formule (I) où R représente un radical $-C\begin{matrix}=N-N\\ \quad\ \|\\ -NH-N\end{matrix}$ où un des symboles R représente un radical carboxy libre, former tout d'abord l'halogénure d'acide correspondant (de préférence le chlorure, éventuellement avec le chlorure de thionyle ou d'oxalyle dans le dichlorométhane ou le dioxanne à reflux), puis le dérivé de type amide (par exemple avec de l'ammoniac), puis déshydrater pour obtenir le nitrile (par exemple avec du chlorure de p-toluènesulfonyle dans la pyridine entre 90 et 100°C) et finalement faire réagir le nitrile avec l'azide de sodium et le chlorure d'ammonium dans le diméthylformamide à une tempérautre comprise entre le température ordinaire et 100°C. On effectue de préférence cette réaction du radical carboxy pour former un radical -CN ou $-C\begin{matrix}=N-N\\ \quad\ \|\\ -NH-N\end{matrix}$, sur la matière de départ.

On peut effectuer la conversion éventuelle d'un composé de formule (I) où R représente un radical carboxy libre ou estérifié en un composé de formule (I) où R représente -CHO selon des techniques classiques, par exemple la préparation du chlorure correspondant à partir de l'acide ou de l'ester, suivie de la réaction de Rosenmund comme décrit dans Org. Reactions, 4, 362 (1948).

On peut préparer un composé de formule (I) où R représente $-C(OR')_3$ (où R' a la même définition que ci-dessus) à partir d'un composé de formule (I) où R représente un radical carboxy libre ou estérifié, par réaction du chlorhydrate de l'ester carboximidique (préparé selon des procédés classiques) avec un alcool approprié, selon, par exemple, le procédé décrit dans J. Amer. Chem. Soc., 64, 1827 (1942).

On effectue une acétalisation, par exemple la préparation

éventuelle d'un composé de formule (I) où R représente $-CH\langle^{X'R'_a}_{X'R'_b}$ (où X' représente un atome d'oxygène et R'_a et R'_b ont la même définition que ci-dessus) par réaction de l'aldéhyde avec un alcool ou un glycol, en présence d'un catalyseur tel que l'acide p-toluènesulfonique ou une résine sulfonique, dans un solvant permettant l'élimination de l'eau formée par distillation azéotrope, selon une réaction d'échange avec l'acétone-dioxolanne où on élimine l'acétone au fur et à mesure de sa formation, ou par réaction avec un orthoester où l'on distille l'alcool au fur et à mesure de sa formation. On peut également préparer l'acétal à partir du thioacétal correspondant par réaction avec un alcool ou un glycol appropriés, en présence d'un sel mercurique (de préférence $HgCl_2$) comme catalyseur d'échange et un carbonate alcalino-terreux, dans un solvant inerte.

On effectue de préférence la thioacétalisation, par exemple la préparation éventuelle d'un composé de formule (I) où R représente $-CH\langle^{X'R'_a}_{X'R'_b}$ (où X' représente un atome de soufre et R'_a et R'_b ont la même définition que ci-dessus) à partir d'un composé de formule (I) où R représente -CHO, par réaction avec un monothiol ou un dithiol tel que le méthanethiol, l'éthanethiol, le dithioéthylèneglycol ou le dithiopropylèneglycol, en présence d'un catalyseur tel que l'éthérat de trifluorure de bore, dans un solvant inerte qui est de préférence un hydrocarbure halogéné ou aromatique (par exemple le chlorure de méthylène, le chloroforme, le benzène ou le toluène).

On peut préparer les cétals et les thiocétals correspondants à partir de cétones selon le mode opératoire précédemment décrit pour les acétals et les thioacétals.

On prépare une lactone ou un sel à partir d'un composé de formule (I) et on prépare un composé de formule (I) à partir d'un de ses sels, selon les modes opératoires classiques.

On sépare les isomères individuels des mélanges de composés isomères (I) selon des techniques classiques telles que la cristallisation fractionnée et la chromatographie.

On prépare les composés de formule (III) où E représente $(R_eO)_2P \rightarrow (O)-$ (où R_e a la même définition que ci-dessus) par réaction d'un composé (VII) :

$$R_eO\diagdown\ \overset{O}{\uparrow}\ \diagup OR_e \quad P-CH_2-(CH_2)_{m_1}-D-(CH_2)_{m_2}-R''' \qquad \text{(VII)}$$

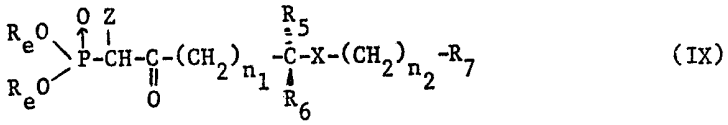
où R_e, m_1, D, m_2 et R''' ont la même définition que ci-dessus, avec au moins un équivalent molaire d'une des bases suivantes : un hydrure alcalin ou alcalino-terreux, tel que l'hydrure de sodium, de potassium, de lithium ou de calcium, un alcoolate alcalin ou alcalino-terreux tel que le tert-butylate de sodium ou de potassium, un amidure alcalin ou alcalino-terreux tel que l'amidure de sodium ou un dérivé alcalin ou alcalino-terreux d'un carboxamide, tel que le N-sodioacétamide et le N-sodiosuccinimide.

On prépare les composés de formule (III) où E représente $(C_6H_5)_3P$- par réaction d'un composé de formule (III) :

$$Hal\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_{m_1}\text{-}D\text{-}(CH_2)_{m_2}\text{-}R''' \qquad (VIII)$$

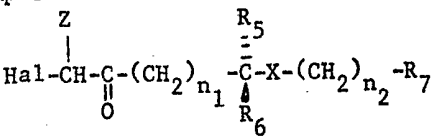
où m_1, D, m_2 et R''' ont la même définition que ci-dessus et Hal représente un radical halogéno, avec 1,1 à 1,3 équivalent molaire de triphénylphosphine dans un solvant organique tel que le benzène, l'acétonitrile ou l'éther éthylique, puis traitement du sel de phosphonium produit avec un équivalent d'une base minérale telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium.

On prépare les composés de formule (V) selon un mode opératoire analogue à celui précédemment décrit pour la préparation des composés (III) à partir de composés de formule (IX) :



(IX)

où R_e, Z, n_1, R_5, R_6, X, n_2 et R_7 ont la même définition que ci-dessus ou à partir de composés de formule (X) :



(X)

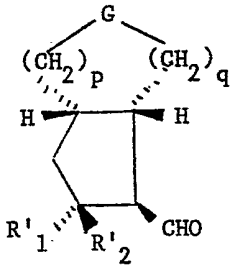
où Hal, Z, m_1, R_5, R_6, X, n_2 et R_7 ont la même définition que ci-dessus.

On prépare les composés de formules (VII) et (IX) selon des procédés classiques, par exemple ceux décrits par Corey et coll., dans J. Amer. Chem. Soc., 90, 3247 (1968) et 88, 5654 (1966). On peut également préparer les composés (VIII) et (X) selon des modes opératoires classiques.

Les composés de formules (II) et (IV) sont de nouveaux composés entrant dans le cadre de l'invention, ainsi que les procédés de leur préparation.

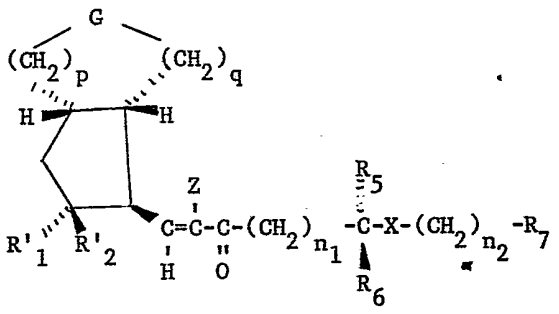
On prépare les composés de formule (II) où Y représente $-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-$ ou $-CH=CZ-$ (trans) et Z a la même définition que ci-dessus, selon un mode opératoire qui consiste à :

a^{IV}) effectuer la réaction d'un composé de formule (XI) :



(XI)

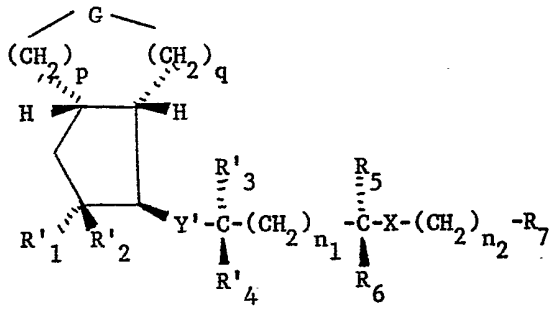
où p, q, R'_1 et R'_2 ont la même définition que ci-dessus et G représente un radical carbonyle protégé ou un radical $\rangle CH-OG'$, où G' représente un reste d'éther silylique ou d'éther acétalique, avec un composé de formule (V) pour obtenir un composé de formule (XII)



(XII)

où G, p, q, R'_1, Z, R'_2, n_1, R_5, R_6, X, n_2 et R_7 ont la même définition que ci-dessus.

b^{IV}) la conversion éventuelle d'un composé de formule (XII) en un composé de formule (XIII) :

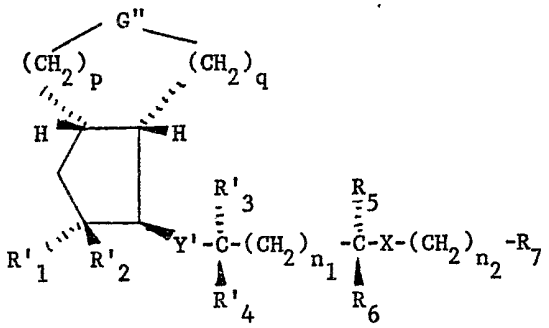


(XIII)

où G, p, q, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4, n_1, R_5, R_6, X, n_2 et R_7 ont la même

définition que ci-dessus et Y' représente $-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-$ ou $-CH=CZ-$(trans) et Z a la même définition que ci-dessus ;

c^{IV}) l'élimination du groupe protecteur en G pour obtenir un composé de formule (XIV) :

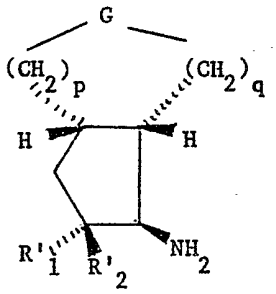


(XIV)

où q, p, R'_1, R'_2, Y', R'_3, R'_4, n_1, R_5, R_6, X, n_2 et R_7 ont la même définition que ci-dessus et G" représente un radical $\geq CH_{ww}OH$ ou $\geq C=O$; et

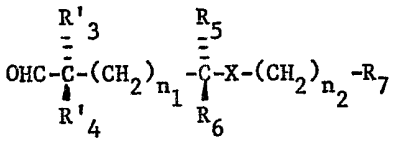
d^{IV}) l'oxydation éventuelle d'un composé de formule (XIV) où G" représente un radical $\geq CH_{ww}OH$ et les autres radicaux hydroxy éventuellement présents sont protégés comme précédemment indiqué.

On prépare les composés de formule (II) où Y représente $-NH-CH_2-$ par réaction d'un composé de formule (XV)



(XV)

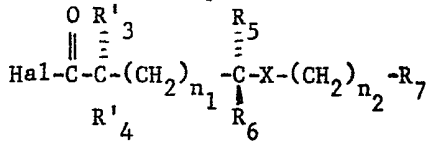
où G, p et q ont la même définition que ci-dessus et R'_1 et R'_2 ont la même définition que ci-dessus, à l'exception d'un radical hydroxy, avec un aldéhyde (XVI) :



(XVI)

où R'_3, R'_4, n_1, R_5, R_6, X, n_2 et R_7 ont la même définition que ci-dessus, en présence d'un agent réducteur, suivie d'une élimination des groupes protecteurs en G et éventuellement des autres groupes protecteurs s'ils sont présents.

On prépare les composés de formule (II) où Y représente -NH-C(=O)- par réaction d'un composé de formule (XV) avec un composé (XVII) :



(XVII)

où Hal représente un radical halogéno, de préférence chloro et R'_3, R'_4, n_1, R_5, R_6, X, n_2 et R_7 ont la même définition que ci-dessus, en présence d'une base, puis élimination des groupes protecteurs en G et éventuellement des autres groupes protecteurs présents.

On effectue la réaction entre un composé de formule (XI) et un composé de formule (V) comme décrit ci-dessus pour la réaction entre un composé de formule (IV) et un composé de formule (V).

On effectue la conversion éventuelle d'un composé de formule (XII) en un composé de formule (XIII) selon les modes opératoires décrits ci-dessus pour la préparation d'un composé de formule (I) à partir d'un autre composé de formule (I), par exemple l'addition nucléophile au composé carbonylé sur la chaîne ω, l'éthérification des alcools produits, la déshydrohalogénation et l'hydrogénation.

Comme précédemment indiqué, lorsque G représente un radical $\geq CH\sim OG'$, le groupe G' peut être un reste d'éther silylique (par exemple un éther trialkylsilylique tel qu'un éther triméthyl-, diméthyl-tert-butyl-, diméthyl-isopropyl- ou diméthyléthylsilylique, mais de préférence diméthyl-tert-butylsilylique) ou un reste d'éther acétalique (par exemple un éther tétrahydropyrannylique, tétrahydrofurylique, dioxannylique, oxathianylique, mais de préférence tétrahydropyrannylique).

On élimine le groupe protecteur G' d'un composé de formule (XIII) comme précédemment décrit, c'est-à-dire sélectivement avec F^- dans le cas d'un éther silylique et par hydrolyse acide dans le cas d'un éther acétalique. Lorsqu'on doit éliminer un groupe protecteur G' en présence d'autres groupes éthers labiles, ces derniers doivent être des éthers acétaliques lorsque -OG' est un éther silylique ou des éthers silyliques lorsque -OG' est un éther acétalique.

Lorsque G est un groupe carbonyle protégé, il est de préférence protégé sous forme d'un acétal ou d'un thioacétal, par exemple d'un diméthoxyacétal, d'un diéthoxyacétal, d'un diméthylthioacétal, d'un diéthylthioacétal, de préférence d'un diméthoxyacétal, ou d'un cétal ou d'un thiocétal, par exemple un éthylènedioxycétal $\begin{matrix}CH_2\text{-}O\text{-}\\ CH_2\text{-}O\text{-}\end{matrix}$, un propylènedithio-

cétal $\begin{matrix}CH_2\text{-}S\text{-}\\ |\\ (CH_2)_2\text{-}S\text{-}\end{matrix}$, un propylènedioxycétal $\begin{matrix}CH_2\text{-}O\text{-}\\ |\\ (CH_2)_2\text{-}O\text{-}\end{matrix}$, ou un éthylènedithio-cétal $\begin{matrix}CH_2\text{-}S\text{-}\\ |\\ CH_2\text{-}S\text{-}\end{matrix}$, de préférence un éthylènedioxycétal.

On peut effectuer comme précédemment indiqué l'élimination de ces groupes protecteurs dans un composé de formule (XIII) ainsi que la protection éventuelle des radicaux hydroxy libres dans un composé de formule (XIV), par exemple sous forme d'éthers acétaliques ou d'éthers silyliques.

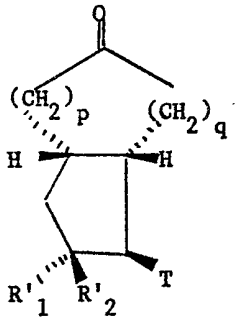
On peut effectuer l'oxydation éventuelle d'un composé de formule (XIV) où G" représente un radical hydroxy selon des techniques classiques d'oxydation des alcools secondaires, par exemple le traitement de l'alcool dans un solvant organique tel que l'acétone, avec une solution d'anhydride chromique dans l'acide sulfurique, suivi des traitements habituels.

On effectue la réaction d'amination réductrice entre un composé de formule (XV) et un aldéhyde (XVI) dans des conditions réactionnelles classiques pour cette réaction, de préférence avec un hydrure mixte tel que $NaBH_4$ ou $LiAlH_4$ comme agent réducteur.

On effectue la réaction entre les composés de formules (XV) et (XVII) dans les conditions normales d'acylation des amines.

On prépare les composés de formule (IV) selon un mode opératoire qui comporte :

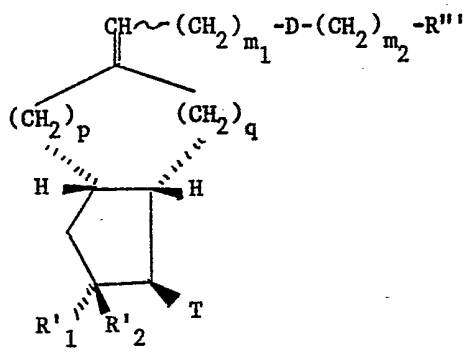
a^V) la réaction d'un composé de formule (XVIII) :



(XVIII)

où p, q, R'_1 et R'_2 ont la même définition que ci-dessus, T est une fonction aldéhyde protégée $-CH\begin{matrix}X'R'_a\\ \diagdown\\ \diagup\\ X'R'_b\end{matrix}$, où X', R'_a et R'_b ont la même

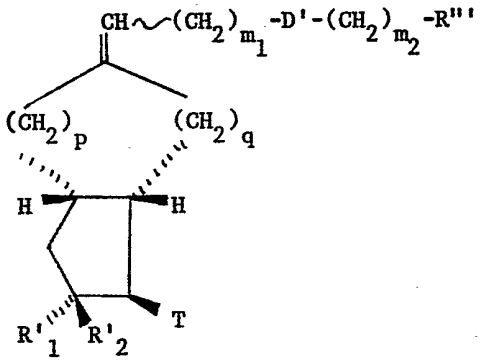
définition que ci-dessus, avec un composé de formule (III), pour obtenir un composé de formule (XIX) :



(XIX)

où R''', m_2, D, m_1, p, q, R'_1, R'_2 et T ont la même définition que ci-dessus,

b^V) la conversion éventuelle d'un composé de formule (XIX) en un composé de formule (XX)



(XX)

où R''', m_2, D', m_1, p, q, R'_1, R'_2 et T ont la même définition que ci-dessus,

c^V) et finalement l'élimination des groupes protecteurs de la fonction aldéhyde en T.

On effectue la réaction entre les composés de formules (XVIII) et (III) dans des conditions analogues à celles indiquées pour la réaction entre les composés (II) et (III) pour obtenir un mélange de deux oléfines isomères qui diffèrent par leur configuration (cis ou trans) sur la double liaison exocyclique nouvellement formée. On peut séparer les isomères individuels de formule (XIX) par cristallisation fractionnée ou par chromatographie, comme précédemment décrit.

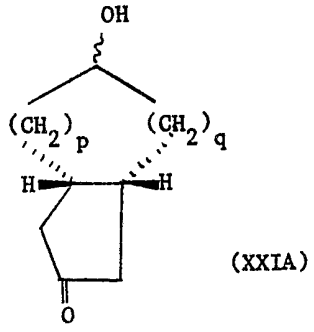
On peut effectuer la conversion éventuelle d'un composé

de formule (XIX) en un composé de formule (XX) comme précédemment décrit pour les réactions analogues relatives aux composés de formule (I). Par exemple, on peut préparer un composé de formule (XX) où D représente $\geq CH \sim\sim OCOR'$ (R' a la même définition que ci-dessus) à partir d'un composé (XIX) où D représente $\geq CH \sim\sim OH$, selon les techniques habituelles d'estérification des alcools. On peut également préparer un composé (XX) où D représente $\geq C \begin{matrix} X'R'_a \\ X'R'_b \end{matrix}$ (X', R'_a et R'_b ont la même définition que ci-dessus) à partir d'un composé (XIX) où D représente $\geq C=O$ selon les techniques habituelles de cétalisation et de thiocétalisation.

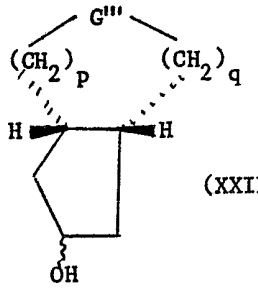
On élimine les groupes protecteurs de la fonction aldéhyde d'un composé de formule (XX), comme précédemment décrit, de préférence par hydrolyse acide lorsque l'aldéhyde est protégé sous forme d'un acétal ou par traitement par le chlorure mercurique losqu'il est protégé sous forme d'un thioacétal. Lorsqu'on doit éliminer sélectivement le groupe protecteur de l'aldéhyde en présence d'autres fonctions carbonylées protégées, ces dernières doivent être des acétals ou des cétals lorsque l'aldéhyde est sous forme d'un thioacétal et des thioacétals ou des thiocétals lorsque l'aldéhyde est sous forme d'un acétal.

On prépare les composés de formule (XI) selon un procédé comportant :

a^{VI}) la conversion d'un composé (XXIA) ou (XXIB) :

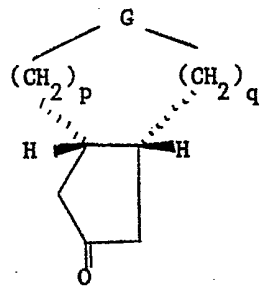


(XXIA)



(XXIB)

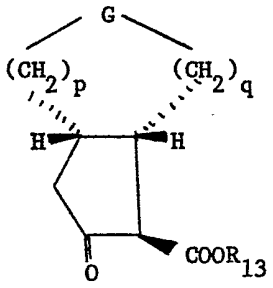
où p et q ont la même définition que ci-dessus et G''' est un radical carbonyle protégé comme précédemment indiqué, en un composé (XXII) :



(XXII)

où p, q et G ont la même définition que ci-dessus.

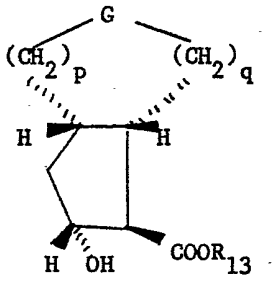
b^{VI}) la réaction du composé (XXII) avec un composé $O=C(OR_{13})_2$, où R_{13} représente un radical alkyle en C_1-C_6 ou aryl-alkyle en C_1-C_6, pour obtenir un composé de formule (XXIII) :



(XXIII)

où p, q, G et R_{13} ont la même définition que ci-dessus ;

c^{VI}) la réduction du composé (XXIII) produit en un composé de formule (XXIV) :

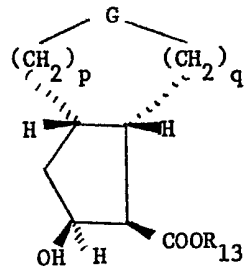


(XXIV)

où G, p, q et R_{13} ont la même définition que ci-dessus ;

d^{VI}) la séparation éventuelle du composé (XXIV) en les antipodes optiques individuels ;

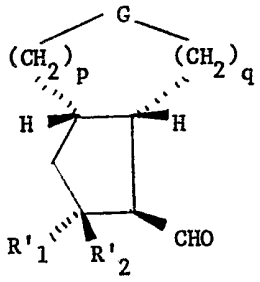
e^{VI}) la conversion éventuelle du composé (XXIV) en un composé de formule (XXV) :



(XXV)

où G, p, q et R_{13} ont la même définition que ci-dessus ;

f^{VI}) la transformation d'un composé (XXIV) ou (XXV) en un composé de formule (XXVI) :



(XXVI)

où G, p, q, R'_1 et R'_2 ont la même définition que ci-dessus.

On peut préparer un composé de formule (XXII) où G représente un radical $\geq CH \sim\sim OG'$, où G' a la même définition que ci-dessus, à partir d'un composé de formule (XXIA) selon des procédés connus, par exemple par réaction en présence d'une base avec un halogénure de silyle, un silazane ou un silyltrifluoroacétamide ou, par exemple, par réaction avec un éther vinylique  où X" représente -O-, -S- ou $-(CH_2)_r-$ (où r est égal à 0 ou 1), selon des procédés connus.

On peut préparer un composé de formule (XXII) où G est un radical carbonyle protégé à partir d'un composé de formule (XXIB) par oxydation dans la pyridine avec un excès de complexe pyridine-anhydride chromique, ou par oxydation selon Moffatt dans un mélange de benzène et

de diméthylsulfoxyde avec du dicyclohexylcarbodiimide, en présence de trifluoroacétate de pyridinium.

On effectue la réaction d'un composé de formule (XXII) et $O=C(OR_{13})_2$ (où R_{13} a la même définition que ci-dessus, mais représente de préférence un radical méthyle), en présence de 2 à 4 moles d'une base telle que le méthylate de sodium, l'éthylate de sodium, l'hydrure de sodium ou de potassium ou le tert-butylate de potassium, avec un excès de 6 à 12 moles de diester carbonique par mole de cétone, tel quel ou dans un solvant inerte dans une atmosphère dépourvue d'oxygène et d'eau. La température peut être comprise entre environ 0°C et 80°C, de préférence entre 60°C et 80°C et la durée de réaction est comprise entre 10 minutes et 1 heure. Le rendement varie entre 5 et 90% selon la température, la durée de réaction et la concentration.

On peut réduire un composé de formule (XXIII) avec un borohydrure alcalin ou alcalino-terreux en solution aqueuse, de préférence à un pH compris entre 5,3 et 7,2, ou à -20°C avec du $NaBH_4$ éthanolique dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éthanol. Généralement, la réduction s'achève en 30 minutes et on détruit l'excès de réactif par addition de constituants faciles à réduire tels que l'acétone et un donneur de protons tel que l'acide acétique.

On peut séparer les antipodes optiques individuels d'un composé de formule (XXIV) où G a la définition précédemment indiquée, par saponification de l'ester selon des techniques classiques, formation d'un sel de l'acide produit avec une base optiquement active telle que la quinine, la chinconine, l'éphédrine, le 1-phényl-1-amino-éthane, la dihydro-abiétylamine, l'amphétamine ou l'arginine, et séparation des sels diastéréo-isomères formés, par exemple par cristallisation fractionnée. On recueille ensuite l'acide optiquement actif par transformation en sel de sodium, puis on acidifie sa solution aqueuse à un pH n'ayant pas d'effet gênant sur le groupe protecteur en G.

Eventuellement, l'hydrolyse des groupes protecteurs peut précéder le dédoublement optique ; on rétablit les groupes protecteurs à la fin du processus de séparation.

On transforme l'acide libre optiquement actif ainsi préparé en un ester optiquement actif (XXIV) selon des techniques classiques, par exemple par traitement avec un diazoalcane approprié.

Si on le désire, selon un mode opératoire semblable, on

peut séparer un mélange racémique des composés (XXV) en les antipodes optiques individuels.

Sinon, pour dédoubler les composés (XXIV) et XXV) où G représente un radical carbonyle protégé en leurs antipodes optiques, on peut déprotéger le radical carbonyle en G, le faire réagir avec une amine primaire optiquement active, par exemple l'arginine, la lysine, l'alanine, la 1-phényl-1-éthyl-amine, la 1-phényl-1-propyl-amine et similaires, pour obtenir les bases de Schiff diastéréo-isomères optiquement actives correspondantes ; on peut séparer ces bases selon des procédés connus, par exemple par cristallisation fractionnée ou par chromatographie liquide haute pression, hydrolyser le radical imino en radical $\geq C=O$ de façon connue, puis séparer les céto-esters optiquement actifs en les antipodes optiques (XXIV) et(XXV) par cétalisation ou acétalisation de façon classique.

On peut effectuer la conversion éventuelle d'un composé de formule (XXIV) en un composé de formule (XXV), soit à partir d'un mélange racémique, soit à partir des isomères individuels préparés comme précédemment décrit. Dans cette transformation, la configuration du radical hydroxy libre sur le cycle cyclopentane est inversée. Le procédé implique l'estérification du radical hydroxy, par exemple par traitement avec 2 à 4 équivalents molaires de triphénylphosphine et 2 à 4 équivalents molaires d'un acide carboxylique tel que l'acide acétique, l'acide benzoïque ou l'acide p-phénylbenzoïque, ou avec 2 à 4 équivalents molaires d'azo-bis-carboxylate d'éthyle dans un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure aromatique éventuellement halogéné tel que le benzène ou le chlorobenzène, ou un éther cyclique tel que le tétrahydrofuranne, puis saponification sélective de la fonction ester ainsi formée, par exemple par transestérification dans un alcool inerte $R_{13}OH$, en présence d'un carbonate alcalin, de préférence le carbonate de potassium.

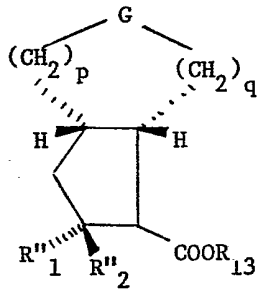
On prépare un composé de formule (XXVI) à partir d'un composé (XXIV) ou (XXV) selon des procédés connus. Par exemple, on peut transformer le radical hydroxy libre d'un composé (XXIV) ou (XXV) en un radical alcoxy en C_1-C_6, aryl-alcoxy en C_1-C_6 ou un éther labile tel qu'un éther silylique ou un éther acétalique, selon les techniques de préparation des éthers précédemment décrites pour les réactions analogues des composés de formule (I).

On peut oxyder le radical hydroxy libre d'un composé de formule (XXIV) ou (XXV) en un radical oxo et transformer la cétone

produite en un cétal ou un thiocétal, selon le mode opératoire précédemment décrit pour les composés de formule (I) pour obtenir un alcool tertiaire.

On peut remplacer par un atome d'hydrogène le radical hydroxy libre d'un composé de formule (XXIV) ou (XXV), par exemple par traitement avec un chlorure d'acide sulfonique, tel que le chlorure de p-toluènesulfonyle, de méthanesulfonyle ou de benzènesulfonyle, puis réduction du solfonate produit, par exemple avec du $LiAlH_4$, selon des procédés classiques. Dans ce cas, le radical ester carboxylique ($-COOR_3$) est réduit en même temps en alcool primaire ($-CH_2OH$) que l'on peut ensuite oxyder en aldéhyde avec le réactif de Moffatt.

On peut transformer un composé produit de formule (XXVII) :



(XXVII)

où un des symboles $R"_1$ et $R"_2$ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, alcényle en C_2-C_{10}, aryle ou aryl-alkyle en C_1-C_6, tandis que l'autre représente un radical hydroxy, alcoxy en C_1-C_6, aryl-alcoxy en C_1-C_6 ou un groupe éther labile, ou $R"_1$ et $R"_2$ forment ensemble un groupe protecteur de la fonction cétone, en le composé correspondant de formule (XXVI) par réduction, suivie de traitements classiques, par exemple avec l'hydrure de diisobutyl-aluminium ou l'hydrure de lithium et de diisobutyl-aluminium.

Lorsqu'on réduit un composé (XXVII) avec $LiAlH_4$, puis qu'on effectue des traitements classiques, le produit est constitué de l'alcool primaire correspondant que l'on peut également préparer à partir de l'acide libre par réduction classique par BH_3 dans le tétrahydrofuranne. On prépare l'acide libre par saponification de l'ester. On peut ensuite oxyder cet alcool primaire en l'aldéhyde, par exemple avec le réactif de Moffatt, comme précédemment indiqué.

On prépare les composés de formule (XV) selon des procédés connus, à partir par exemple d'une composé de formule (XXVII) dont les fonctions alcool secondaire sont protégées sous forme d'un éther acétalique si -OG' est un éther silylique, ou sous forme d'un éther silylique si -OG' est un éther acétalique. Par exemple, on peut préparer un composé de formule (XV) à partir d'un composé de formule (XXVII) selon un procédé qui comporte :

a^{VII}) une élimination sélective éventuelle du groupe protecteur de G ;

b^{VII}) une oxydation éventuelle du radical hydroxy libre libéré à partir de $\geq CH\sim OG'$ en une cétone, par exemple avec le réactif de Jones ;

c^{VII}) une saponification de l'ester en l'acide ;

d^{VII}) une conversion de l'acide en un anhydride mixte, par exemple par réaction avec un chlorure d'acide tel qu'un chlorocarbonate d'alkyle, de benzyle ou de pivaloyle, dans un solvant anhydre inerte tel que l'acétone, le tétrahydrofuranne ou le chlorure de méthylène ;

e^{VII}) une conversion de l'anhydride mixte en un azide, par traitement par exemple avec une solution d'un azide de métal alcalin dans l'acétone ;

f^{VII}) une préparation d'une amine à partir de l'azide par réarrangement de Curtius ; et

g^{VII}) une conversion éventuelle finale de l'amine produite de formule (XV) en une autre.

Les composés de formules (XVI) et (XVII) sont des composés connus que l'on peut préparer selon des procédés connus.

On prépare les composés de formule (XVIII) à partir d'un composé (XI) où G représente $\geq CH\sim OG'$, G' est de préférence un reste d'éther silylique et lorsqu'un des symboles R'_1 et R'_2 représente un atome d'hydrogène, tandis que l'autre représente un radical hydroxy, ce dernier est protégé, de préférence sous forme d'un éther acétalique ou d'un ester, selon les stades suivants :

a^{VIII}) une conversion de l'aldéhyde en un groupe acétal ou thioacétal (de préférence thioacétal) $-CH\begin{matrix}X'R'_a\\X'R'_b\end{matrix}$ (où X', R'_a et R'_b ont la même définition que ci-dessus) ;

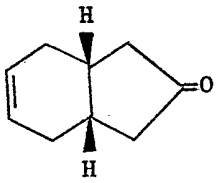
b^{VIII}) une élimination sélective éventuelle du groupe G par des ions F^- ;

c^{VIII}) une oxydation éventuelle du radical hydroxy libre en la cétone avec le réactif de Jones ; et

d^{VIII}) une élimination sélective éventuelle du groupe protecteur (R'_1 ou R'_2) du radical hydroxy secondaire.

On prépare les composés de formules (XXIA) et (XXIB) selon des procédés connus. Par exemple, on prépare un composé (XXIA) où p et q sont égaux chacun à 1, par réduction sélective de la bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (J. Amer. Chem. Soc., 82, 6347 (1960)) ou par réduction du bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione-monocétal (J. Org. Chem., 39, 2377 (1974)), suivie d'une élimination du cétal de la fonction carbonyle. Dans les deux cas, l'hydroxycétone produite (XXI), où p et q sont égaux chacun à 1, est un mélange des dérivés endo-hydroxy et exo-hydroxy, avec environ 80% de forme endo. On peut séparer facilement les deux isomères en utilisant le dérivé silyloxy racémique correspondant, par cristallisation fractionnée ou par chromatographie, comme plusieurs fois décrit auparavant.

On prépare un composé de formule (XXI), où p est égal à 1 et q est égal à 2, à partir de la bicyclo[4.3.0]non-7-ène-3-one (XXVIII) :



(XXVIII)

qui a une liaison cis entre les deux cycles, selon un procédé qui comporte la protection de la cétone sous forme d'un cétal ou d'un thiocétal (comme précédemment décrit), une hydroboration classique de la double liaison puis une élimination du groupe protecteur de la fonction cétone comme précédemment décrit.

On peut synthétiser le composé (XXVIII) par exemple comme décrit par J.P. Vidal dans "Stéréochimie et sélectivité réactionnelle en série bicyclo[n.3.0]alcanique", présenté à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Académie de Montpellier, n° d'ordre C.N.R.S.A.O. 11257 (1975).

On peut transformer un composé de formule (XXIA) où p est égal à 1 et q est égal à 2 (préparé par exemple comme précédemment décrit) en d'autres dérivés de formule (XXI), successivement par cétalisation ou thiocétalisation, oxydation, réaction de Bayer-Willinger, puis obtention du produit selon des procédés analogues à ceux précédemment indiqués.

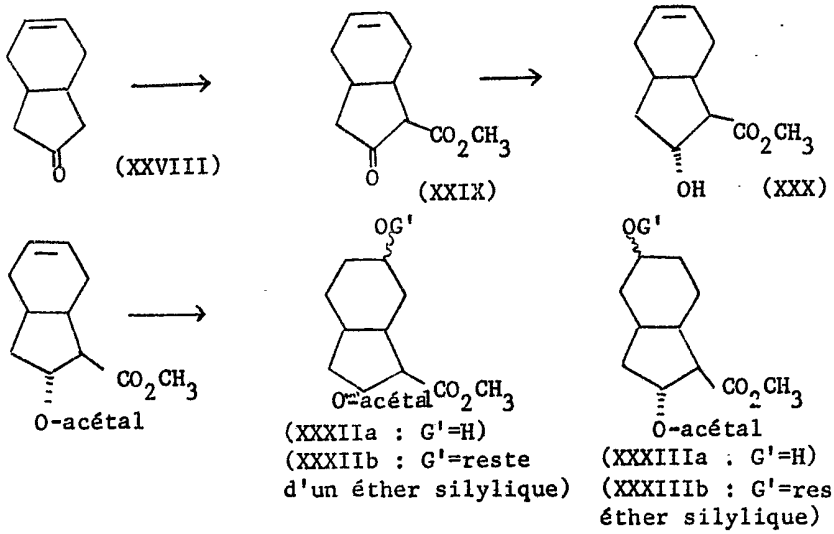
On peut préparer un composé de formule (XXIB) où p est égal à 0 et q est égal à 1, ou p est égal à 1 et q est égal à 0, à partir de la bromhydrine 5-exo-bromo-6-endo-hydroxy-bicyclo[3.2.0]heptane-2-one (J. Chem. Soc., Perkin, 1, 1767 (1965)) selon des procédés connus : par exemple on peut transformer cette bromhydrine en son acétal, thioacétal,

cétal ou thiocétal, puis déshalogéner en le composé (XXIB) selon des procédés connus de la chimie organique tels que, par exemple, la réduction par les sels chromiques, l'hydrogénation catalytique en présence de $Pd/CaCO_3$ ou de Pd/C et en présence d'un accepteur d'hydracide halogéné ou la réduction par l'hydrure de tributyl-étain.

On peut préparer un composé de formule (XXIB) où p est égal à 2 et q est égal à 1, ou q est égal à 2 et p est égal à 1, par exemple à partir d'un composé de formule (XXVIII) selon un procédé qui consiste à : réduire le radical carbonyle en alcool, par exemple avec $LiAlH_4$ dans l'éther éthylique, protéger le radical alcoolique, par exemple sous forme de l'éther tétrahydropyrannylique ou de l'éther silylique, effectuer selon des procédés classiques une hydroboration de la double liaison oléfinique, oxyder, débloquer le radical hydroxy protégé, puis effectuer une acétalisation ou une cétalisation.

On peut préparer un composé de formule (XXIB) où p et q sont égaux à 2 selon des procédés connus, par exemple à partir de la 2-hydroxy-perhydro-azulène-6-one que l'on peut obtenir comme décrit par D.K. Banerjee et K. Sankara Ram, dans Ind. J. of Chem., vol. X, page 1 (1972).

On peut également utiliser le composé de formule (XXVIII) comme matière première pour préparer les composés de formule (XI) où G représente un radical $>CH\sim OG'$, où G' est le reste d'un éther silylique et où, lorsqu'un des symboles R'_1 et R'_2 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical hydroxy, ce dernier est de préférence protégé sous forme d'un éther acétalique ou d'un ester, puis effectuer les réactions du schéma suivant :



(XXXIIa : G'=H)
(XXXIIb : G'=reste d'un éther silylique)

(XXXIIIa : G'=H)
(XXXIIIb : G'=reste d'un éther silylique)

On transforme, selon des procédés connus tels que ceux précédemment indiqués, le composé (XXVIII) en le β-céto-ester (XXIX) que l'on réduit en le β-hydroxy-ester (XXX) dont le radical hydroxy est protégé sous forme d'un éther acétalique ; on soumet ensuite le composé obtenu (XXXI) à une hydroboration classique de la double liaison oléfinique pour obtenir les alcools (XXXIIa) et XXXIIIa) que l'on dédouble ensuite par chromatographie ou cristallisation fractionnée, que l'on transforme en les éthers silyliques correspondants (XXXIIb) et (XXXIIIb), puis que l'on transforme finalement en les composés de formule (XI) par réduction avec l'hydrure de diisobutyl-aluminium dans le toluène selon des procédés connus.

Les composés de formule (I) présentent les mêmes activités pharmacologiques que la prostacycline naturelle ou PGI_2, mais, par rapport à la PGI_2, les composés de l'invention présentent l'avantage d'avoir une stabilité accrue dans la gamme des pH compris entre 0 et 11 et en particulier aux pH physiologiques, ce qui leur confère une activité biologique plus prolongée et plus constante. L'origine de cet accroissement de la stabilité est la différence de structure chimique de ces composés par rapport à la prostacycline naturelle. Comme il existe un hétéro-atome d'oxygène dans le système 2-oxa-bicyclo[3.3.0]octane, la prostacycline naturelle est un éther exocyclique énolique et elle est donc très sensible aux acides. Le produit de la réaction avec les acides, qui est la 6-céto-$PGF_{1\alpha}$, ne présente pratiquement aucune des activités biologiques caractéristiques de la prostacycline naturelle. D'autre part, les composés de l'invention ne comportent pas d'oxygène dans le système bicyclique, si bien qu'ils ne sont pas des éthers énoliques. Comme ils sont moins labiles que les dérivés naturels, on peut les administrer par la bouche.

De plus, les composés de formule (I) qui comportent une triple liaison en position 13-14 de la chaîne ω, ou qui comportent un radical d'empêchement tel qu'un radical alkyle en C_1-C_6 ou un radical récepteur d'électrons, par exemple un radical fluoro, au voisinage du radical hydroxy en position 15 (R_3 ou R_4 représente un radical hydroxy), sont plus résistants à la dégradation métabolique provoquée par les enzymes (par exemple par la 15-PG-déshydrogénase) que la prostacycline naturelle.

Les activités pharmacologiques de la prostacycline naturelle sont connues. Par exemple, l'inhalation de la prostacycline par un patient

asthmatique empêche une bronchoconstriction induite, par exemple par vaporisation d'eau ou par un effort (S. Bianco et coll., J. Res. Medical Science, 6, 256 (1978)) ; par perfusion chez l'homme, la prostacycline a un effet hypotenseur et vasodilatateur et également des propriétés d'inhibition et de suppression de l'agglutination des plaquettes sanguines (Szekely et coll., Pharm. Res. Comm. 10, 545 (1978)) ; également la prostacycline a un effet de stimulation sur l'utérus chez le singe et la femme ; de plus, la prostacycline a une activité lutéolytique chez les animaux de laboratoire et peut protéger la muqueuse gastrique contre les ulcères provoqués par les substances anti-inflammatoires non stéroïdes telles que, par exemple, l'acide acétylsalicylique et l'indométhacine chez les animaux de laboratoire tels que le rat.

Dans le cas de la prostacycline naturelle, ces activités sont combinées à une instabilité chimique importante qui est indésirable pour l'emploi pharmaceutique. Comme précédemment indiqué, les composés de formule (I) ont des effets pharmacologiques semblables à ceux de la prostacycline naturelle, mais ne présentent pas l'instabilité chimique indésirable de la PGI_2.

Le tableau suivant montre l'effet d'inhibition in vitro de l'agglutination des plaquettes provoquée par 10 µM d'ADP dans du plasma riche en plaquettes et l'effet hypotenseur chez le rat anesthésié de deux composés de l'invention et de la PGI_2.

	Effet in vitro d'inhibition de l'agglutination des plaquettes	Effet hypotenseur
	CI_{50} ng/ml	Rapport d'activité
(1)	1	100
(2)	25	1,15
(3)	20	0,25

(1) PGI_2

(2) Acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque

(3) Acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoïque

CI_{50} = concentration inhibant à 50% l'agglutination des plaquettes.

La comparaison de la PGI_2 et de l'acide dl-5,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-7-nor-méthylène-prostacycla-5,13 diénoïque montre que, pour des doses anti-agglutinantes équivalentes, l'activité anti-ulcérogène du second composé est dix fois supérieure à celle de la PGI_2.

Egalement, lorsqu'on effectue la comparaison avec la PGI_2 à des doses équivalentes d'activité anti-agglutinante, l'acide dl-5,13t-11α, 15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque et l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a, 7a-homo-diméthylène-16-phénoxy-17,18,19,20-tétranor-prostacycla-5,13-diénoïque ont respectivement une activité lutéolytique in vitro cinq et huit fois supérieure. En raison de leur activité de prostacycline et de prostaglandine, les composés de l'invention peuvent être utilisés en médecine humaine et vétérinaire pour les mêmes indications thérapeutiques que la prostacycline et les prostaglandines naturelles.

Par exemple, ces composés sont utiles pour le traitement de l'asthme en raison de leur effet bronchodilatateur prononcé. Dans cette application, on peut les administrer selon diverses voies ; par voie orale sous forme de comprimés, de capsules, de pilules ou de liquides tels que des gouttes ou des sirops ; par voie rectale sous forme de suppositoires ; par voie intraveineuse; par voie intramusculaire ; par voie sous-cutanée ; par inhalation sous forme d'aérosols ou de solutions vaporisées ; ou par insufflation sous forme de poudre. On peut administrer des doses de 0,01 à 4 mg/kg une à quatre fois par jour, mais la posologie exacte dépend de l'âge, du poids et de l'état du patient, ainsi que de la voie d'administration.

Pour les utiliser comme anti-asthmatiques, on peut combiner les composés de l'invention à d'autres anti-asthmatiques tels que des sympathicomimétiques comme l'isoprotérénol, l'éphédrine, etc. ; des dérivés de xanthine tels que la théophilline et l'aminophilline ; et des corticostéroïdes tels que la prednisolone et l'ACTH.

De plus, les composés de l'invention ont une activité ocytocique et on peut les utiliser au lieu de l'ocytocine pour provoquer le travail ou pour expulser un foetus mort en obstétrique humaine et vétérinaire. Pour cette application, on administre les composés par voie intraveineuse à la dose d'environ 0,01 g/kg/minute jusqu'à la fin du travail, ou on les administre par la bouche.

Les composés de l'invention sont également des agents lutéolytiques qui sont utiles comme contraceptifs et présentent l'avantage de

stimuler beaucoup moins les muscles lisses que les prostaglandines naturelles et d'être ainsi dépourvus d'effets secondaires tels que des vomissements et la diarrhée.

De plus, ces composés sont anti-ulcérogènes et on peut les utiliser pour réduire ou supprimer une sécrétion gastrique excessive chez les mammifères. On peut ainsi réduire au minimum ou supprimer la formation d'ulcères gastro-intestinaux et accélérer la guérison des ulcères précédemment présents dans les voies gastro-intestinales. On les administre dans ce cas par perfusion intraveineuse ou par injection intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire ; les doses de perfusion intraveineuse sont comprises entre 0,1 et 500 µg/kg/min. La dose journalière totale pour l'injection et la perfusion est de l'ordre de 0,1 à 20 mg/kg selon l'âge, le poids, l'état du sujet et le mode d'administration.

Cependant, comme pour les prostacyclines naturelles, la propriété pharmacologique principale des composés de l'invention est leur activité anti-agglutinante plaquettaire, c'est-à-dire leur capacité d'inhiber l'agglutination des plaquettes, de diminuer l'adhésion des plaquettes, d'empêcher la formation d'un caillot et de dissoudre les caillots récemment formés. Cette activité anti-agglutinante plaquettaire est également associée à un relâchement des artères coronaires. Pour ces raisons, ces composés sont utiles pour la prévention et le traitement de l'infarctus du myocarde et en général pour le traitement et la prévention des thromboses, pour le traitement d'états tels que l'athérosclérose et l'artériosclérose et, plus généralement, pour le traitement de l'hyperlipidémie.

On utilise dans cette application les modes d'administration habituels, c'est-à-dire l'administration par voie intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire, etc. Dans les cas d'urgence, on préfère l'administration intraveineuse à des doses comprises entre 0,005 et 20 mg/kg/jour, selon également l'âge, le poids et l'état du patient, ainsi que le mode d'administration.

Comme précédemment indiqué, les composés de l'invention sont utiles en thérapeutique humaine et vétérinaire selon diverses voies d'administration. On peut les administrer par voie orale sous forme de comprimés, de capsules, de gouttes ou de sirops ; par voie rectale sous forme de suppositoires ; par voie parentérale sous

forme de solutions ou de suspensions à usage sous-cutané ou intramusculaire ; par voie intraveineuse comme il est préférable en cas d'urgence ; par inhalation sous forme d'aérosols ou de solutions vaporisées ; sous forme de greffons ou d'implants stériles pour obtenir un effet prolongé ; ou par voie endovaginale, par exemple sous forme d'ovules.

On peut préparer les compositions pharmaceutiques et vétérinaires contenant les composés de l'invention de façon classique avec des supports et/ou diluants habituels. Par exemple, on préfère, pour l'injection intraveineuse ou la perfusion, des solutions aqueuses isotoniques stériles. On utilise des solutions aqueuses stériles ou des suspensions dans un milieu aqueux ou non aqueux pour l'injection sous-cutanée ou intramusculaire. On peut utiliser comme greffons ou implants une compresse stérile ou une capsule de caoutchouc de silicone contenant l'ingrédient actif ou imprégnées de cet ingrédient.

On peut citer comme supports et diluants habituels, l'eau, la gélatine, le lactose, le glucose, le saccharose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, le talc, l'acide stéarique, le stéarate de calcium ou de magnésium, des glycols, l'amidon, la gomme arabique, la gomme adragante, l'acide alginique, les alginates, la lécithine, des polysorbates, des huiles végétales, etc.

On peut administrer les composés par vaporisation d'une suspension ou d'une solution aqueuses de ces composés, de préférence sous forme de leurs sels, par exemple le sel de sodium. Sinon, on peut mettre les composés en suspension ou en solution dans un des propulseurs liquéfiés courants tels que le dichlorodifluorométhane ou le dichlorotétrafluoroéthane, pour obtenir un récipient sous pression, tel qu'une bombe pour aérosol. Lorsque le composé n'est pas soluble dans le propulseur, on peut ajouter un cosolvant à la composition pharmaceutique, par exemple de l'éthanol, du dipropylèneglycol et/ou une substance tensio-active.

Dans les exemples suivants, les symboles THP, DMtB, DIOX, THF, DMSO, DIBA et DMF signifient respectivement tétrahydropyrannyle, diméthyl-tert-butyle, 1,4-diox-2-ényle, tétrahydrofuranne, diméthylsulfoxyde, hydrure de diisobutyl-aluminium et diméthylformamide.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1

On ajoute en agitant 1,1 g (0,029 mole) de borohydrure de sodium à une solution de 11,6 g ($8,4 \times 10^{-2}$ mole) de bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione dans 100 ml de chlorure de méthylène et 100 ml d'éthanol. Après 45 minutes à cette température, on décompose l'excès de réactif par addition lente de 20 ml d'acétone. On neutralise ensuite le mélange avec 1,4 ml d'acide acétique et on évapore sous vide pour obtenir un résidu qu'on reprend dans l'eau et le chlorure de méthylène. On évapore la phase organique à sec et on filtre sur du gel de silice (avec comme éluant un mélange 70/30 d'hexane et d'éther éthylique) pour obtenir 9,1 g de 7ξ-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-3-one.

On traite une solution de 0,065 mole de ce composé dans 27 ml de diméthylformamide anhydre avec 12,8 g de chlorure de diméthyl-tert-butylsilyle et 8,85 g d'imidazole. On chauffe le mélange obtenu à 60°C pendant 5 heures, on refroidit, on dilue avec deux volumes d'eau et on extrait par l'éther éthylique (3 x 40 ml et 2 x 20 ml). On lave les extraits organiques combinés avec du bicarbonate de sodium à 5 %, puis de l'eau jusqu'à neutralité, et on évapore à sec pour obtenir 15,8 g de produit brut (rendement : 95 %). On purifie sur gel de silice pour obtenir 2,85 g du dérivé de type diméthyl-tert-butylsilyloxy de la 7-exo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-3-one et 11,8 g du dérivé de type 7-diméthyl-tert-butylsilyloxy de la 7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-3-one.

On agite une solution de 11,8 g ($4,63 \times 10^{-2}$ mole) de ce dernier composé dans 295 ml de carbonate de méthyle (Me_2CO_3) en l'absence d'eau, dans une atmosphère inerte, et on traite avec précaution avec 6,95 g d'hydrure de sodium à 80 %. Lorsque le dégagement d'hydrogène cesse, on chauffe le mélange réactionnel à 75-80°C pendant 40 minutes. Après refroidissement, on dilue le mélange avec deux volumes d'éther éthylique et on traire avec précaution avec 13 g d'acide acétique glacial. On sépare ensuite la phase organique avec du tampon à pH 5,2-5,5 et on extrait la couche aqueuse avec de l'éther éthylique. On sèche les extraits organiques combinés sur du sulfate de sodium et on évapore à sec pour obtenir 12,82 g du dérivé de type 7-diméthyl-tert-butylsilyloxy de la d,l-2-méthoxycarbonyl-7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-3-one (85 % par rapport au rendement théorique de 14,49 g) et, après purification sur gel de silice (45 g/g avec comme éluant un mélange 97/3 d'hexane et d'éther éthylique) on obtient 10,81 g de produit pur : λ_{max} = 254 nm, ε = 7 000.

A partir de l'isomère exo, on obtient, selon le même mode

opératoire, le dérivé de type 7-diméthyl-tert-butylsilyloxy de la d;l-2-méthoxycarbonyl-7-exo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-3-one : λ_{max} = 254 nm, ε = 6 500.

Exemple 2

On refroidit à -20°C une solution de 7,5 g du dérivé de type 7-diméthyl-tert-butylsilyloxy (DMtB-silyloxy) de la d,l-2-méthoxycarbonyl-7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-3-one dans 75 ml de dichlorométhane et 75 ml d'éthanol et on traite en agitant avec 0,9 g de borohydrure de sodium. Après 15 minutes d'agitation, on détruit l'excès de réactif par addition de 12 ml d'acétone. On porte le mélange à 0°C, on ajoute 20 ml de phosphate monopotassique à 20 % et on évapore la solution sous vide puis on extrait plusieurs fois le résidu par l'éther éthylique. On lave les extraits organiques combinés avec 5 ml d'eau et on évapore à sec pour obtenir un résidu qu'on cristallise dans l'hexane normal pour obtenir 4,8 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy de d,l-2-exo-méthoxycarbonyl-3,7-endo-dihydroxy-bicyclol[3.3.0]octane ; p.f. : 68-70°C. On adsorbe la liqueur mère sur 25 g de gel de silice et on élue avec un mélange 90/10 d'heptane normal et d'éther éthylique pour obtenir 2 g additionnels de produit suffisamment pur pour être utilisé tel quel.

On traite une solution de 6 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy de d,l-2-exo-méthoxycarbonyl-3,7-endo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 100 ml d'un mélange 80/20 de méthanol et d'eau avec 2 g d'hydroxyde de potassium et on chauffe à reflux pendant 30 minutes. Après concentration sous vide on acidifie le mélange à pH 5,1 et on extrait par l'acétate d'éthyle. On évapore la couche organique pour obtenir 5,1 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du d,l-3,7-endo-dihydroxy-2-carboxy-bicyclo[3.3.0]octane. On traite ensuite une solution de ce composé dans 150 ml d'acétonitrile avec 2,81 g de d-(+)-éphédrine. Après 4 heures à la température ordinaire, on obtient 2,9 g d'un sel qu'on cristallise deux fois dans l'acétonitrile pour obtenir 1,85 g du sel de d-(+)-éphédrine du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du (+)-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-carboxy-bicyclo[3.3.0]octane. On recueille toutes les liqueurs mères et on les évapore à sec pour obtenir un résidu qu'on dissout dans l'eau et qu'on traite avec 0,68 g d'hydroxyde de sodium dans l'eau. On recueille la d-(+)-éphédrine par extraction dans le benzène et on acidifie la solution du sel de sodium à pH 5, puis on extrait par l'acétate d'éthyle. On évapore la phase organique à sec pour obtenir un résidu qu'on traite avec 2,2 g de l-éphédrine pour obtenir, après plusieurs cristallisations, 2,3 g du sel de l-éphédrine du dérivé de

type 7-DMtB-silyloxy du (-)-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-carboxy-bicyclo[3.3.0] octane.

Exemple 3

On traite une solution de 6,28 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du d,l-2-exo-méthoxycarbonyl-3,7-endo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 30 ml de chlorure de méthylène anhydre avec 2,19 g de 2,3-dihydropyranne et 39 mg d'acide p-toluènesulfonique. Après 3 heures à la température ordinaire, on lave le mélange réactionnel avec deux portions de 5 ml de bicarbonate de sodium à 5 %. On évapore la phase organique à sec pour obtenir 8 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy-3-THP-oxy du d,l-2-méthoxycarbonyl-3,7-endo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane que l'on sèche en le reprenant dans deux portions de 15 ml de benzène anhydre et qu'on évapore à sec. On ajoute goutte à goutte ce produit dans 30 ml d'éther éthylique anhydre en 15 minutes à une suspension agitée de 0,6 g de $LiAlH_4$ dans 40 ml d'éther éthylique anhydre. On poursuit l'agitation pendant 30 minutes avant de détruire l'excès de réactif par addition ménagée de 5 ml d'acétone, puis par addition d'éther éthylique saturé d'eau. On ajoute ensuite 10 g de sulfate de sodium anhydre. On filtre la solution organique, puis on évapore à sec pour obtenir 7,2 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy-3-THP-oxy du D,l-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxyméthyl-bicyclo[3.3.0]octane.

On prépare les composés suivants de façon semblable à partir des matières premières optiquement actives :

dérivé de type 7-DMtB-silyloxy-3-THP-oxy du nat-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxyméthyl-bicyclo[3.3.0]octane ; et

dérivé de type 7-DMtB-silyloxy-3-THP-oxy de l'ent-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxyméthyl-bicyclo[3.3.0]octane.

Si on utilise le 1,4-diox-2-ène au lieu du 2,3-dihydropyranne, on obtient de façon correspondante les dérivés de type 3-(2'-DIOX)-oxy.

Exemple 4

On traite une solution du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du d,l-2-exo-méthoxycarbonyl-3,7-endo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 40 ml de benzène, d'abord avec 3,66 g d'acide benzoïque et 7,9 g de triphénylphospine puis en agitant avec 5,30 g d'azo-bis-carboxylate d'éthyle dans 15 ml de benzène. Après 40 minutes d'agitation, on lave la phase organique avec deux portions de 20 ml d'acide sulfurique 2N, puis trois portions de 15 ml de carbonate de sodium et finalement avec de l'eau jusqu'à neutralité. On évapore à sec pour obtenir un mélange du dérivé de

type 7-DMtB-silyloxy-3-benzoate du d,1-2-exo-méthoxycarbonyl-7-endo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane et du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du d,1-2-exo-méthoxycarbonyl-7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]oct-3-ène.

On dissout le produit réactionnel brut dans du méthanol anhydre, on agite pendant 3 heures et on traite avec 0,5 g de carbonate de potassium anhydre. On évapore à sec pour obtenir un résidu qu'on reprend dans l'acétate d'éthyle et du phosphate monopotassique saturé. On lave la phase organique jusqu'à neutralité et on évapore à sec. On adsorbe le résidu sur du gel de silice et on élue avec de l'hexane et un mélange d'hexane et d'éther éthylique pour obtenir :

a) 1,01 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du d,1-2-méthoxycarbonyl-7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]oct-3-ène que l'on dissout dans le méthanol, qu'on traite avec 0,3 g de carbonate de calcium palladié à 5 % et qu'on hydrogène à la température et à la pression ordinaires pour obtenir le dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du d,1-2-méthoxycarbonyl-7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane, et

b) 2,01 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du d,1-2-méthoxycarbonyl-3-exo-7-endo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane, que l'on saponifie comme décrit dans l'exemple 2 avec du carbonate de potassium à 5 % dans un mélange 80/20 de méthanol et d'eau pour obtenir le dérivé de type 7-DMtB-silyloxy-de d,1-2-exo-carboxy-3-exo-7-endo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane. On sépare ensuite ce composé en ses antipodes optiques individuels avec la (+) et la (-)-amphétamine.

Par réaction avec le diazométhane dans l'éther, on transforme le dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du (+)-2-exo-carboxy-3-exo-7-endo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane en l'ester méthylique correspondant. On fait ensuite réagir avec le 2,3-dihydropyranne, puis on réduit par $LiAlH_4$ dans l'éther éthylique pour obtenir le dérivé de type 3-THP-oxy-7-DMtB-silyloxy du (+)-3-exo-7-endo-2-exo-hydroxyméthyl-bicyclo[3.3.0]octane.

On prépare de façon analogue les énantiomères (-) et le mélange racémique.

Exemple 5

On saponifie à reflux avec 2 g de carbonate de potassium, 5 g du dérivé de type DMtB-silyloxy du d,1-3-exo-méthoxycarbonyl-7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 100 ml de méthanol aqueux. On chasse le méthanol sous vide, puis on extrait la solution aqueuse du sel de potassium pour éliminer les impuretés neutres, on acidifie et on extrait par l'éther éthylique. On combine les extraits dans l'éther éthylique et on évapore à

sec pour obtenir 4,5 g de l'acide d,l que l'on sépare en ses antipodes optiques avec la (+) et la (-)-éphédrine.

On dissout ensuite 1,32 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du (-)-2-exo-carboxy-7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 20 ml de THF et on traite avec 10 ml de BH_3 1M dans le THF. Après 4heures à la température ordinaire, on détruit l'excès de réactif par addition ménagée de 20 ml d'hydroxyde de sodium 1,5 N. On chasse ensuite le THF sous vide et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther éthylique. On lave les extraits organiques combinés jusqu'à neutralité et on évapore à sec pour obtenir 1,02 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du (-)-7-endo-hydroxy-2-exo-hydroxy-méthyl-bicyclo[3.3.0]octane.

On prépare de façon analogue l'isomère (+) et le mélange racémique.

Exemple 6

On traite pendant 3 heures à la température ordinaire 2,7 g du dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du d,l-7-endo-hydroxy-2-exo-hydroxy-méthyl-bicyclo[3.3.0]octane dans 20 ml de chlorure de méthylène avec 0,95 g de 2,3-dihydropyranne et 20 mg d'acide p-toluènesulfonique. Après lavage avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 7 %, puis avec de l'eau, on évapore la phase organique à sec pour obtenir le dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du d,l-7-endo-hydroxy-2-exo-tétrahydropyrannyloxyméthyl-bicyclo [3.3.0]octane. On dissout ce composé dans 15 ml de THF et on traite avec 4,5 g de fluorure de tétrabutyl-ammonium pendant 10 heures en agitant. On concentre ensuite le mélange réactionnel sous vide, on adsorbe sur gel de silice et on élue avec un mélange de benzène et d'éther éthylique pour obtenir 2,1 g de d,l-7-endo-hydroxy-2-exo-THP-oxyméthyl-bicyclo[3.3.0]octane. On refroidit entre -20 et -8°C en agitant une solution de ce produit dans 25 ml d'acétone et on traite avec 4,2 ml de réactif de Jones à 8 % (CrO_3 dans l'acide sulfurique aqueux) pendant 15 minutes, jusqu'à ce qu'une légère couleur rose persiste. Après encore 14 à 20 minutes d'agitation, on ajoute goutte à goutte 1,5 ml d'isopropanol et on dilue la solution verte obtenue avec six volumes de benzène. On lave la phase organique avec du sulfate d'ammonium à 20 % jusqu'à neutralité et on extrait à nouveau les phases aqueuses combinées avec du benzène. On sèche les extraits benzéniques combinés et on évapore à sec pour obtenir 1,82 g de d,l-2-exo-THP-oxyméthyl-bicyclo[3.3.0]octane-7-one.

On prépare de façon analogue les isomères nat et énant.

Exemple 7

En refroidissant par l'extérieur et en agitant pour maintenir la température de réaction au voisinage de 20 à 22°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 6,57 g de tert-butylate de potassium dans 65 ml de DMSO à 6,76 g de bromure de 4-butoxycarbonyl-triphényl-phosphonium dans 40 ml de DMSO. Lorsque l'addition est achevée, on dilue le mélange avec un volume égal d'eau, on acidifie à pH 5 et on extrait par l'éther éthylique. On rejette les phases aqueuses et on extrait à nouveau plusieurs fois les extraits organiques combinés avec 0,5 ml d'hydroxyde de sodium. On acidifie les phases aqueuses alcalines à pH 5 et on extrait à nouveau avec un mélange 50/50 d'éther éthylique et de pentane. On réduit à un faible volume les extraits organiques combinés, on traite avec du diazométhane dans l'éther jusqu'à ce qu'une coloration jaune persiste, puis on évapore à sec. On dissout le résidu dans 50 ml d'acétone, on traite avec 20 ml d'acide oxalique aqueux 2N et on maintient entre 40 et 45°C pendant 8 heures. On chasse l'acétone sous vide, on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle et on évapore à sec les extraits organiques combinés. On purifie le résidu obtenu sur du gel de silice avec de l'éther éthylique comme éluant pour obtenir un mélange constitué de 1,75 g de d,l-5-cis-trans-[2'-exo-hydroxy-méthyl-bicyclo[3.3.0]oct-7'-ényl]-penténoate de méthyle. On peut séparer les isomères individuels par chromatographie liquide haute pression et obtenir l'isomère 5-trans-d,l et l'isomère 5-cis-d,l; on appelle ce dernier isomère 5-cis-ω(20 → 12)-octanor-12-hydroxyméthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoate de méthyle.

Si dans le mode opératoire ci-dessus, on remplace le bromure de 4-butoxycarbonyl-triphényl-phosphonium par un des réactifs de Wittig suivants (bromure de 3-propoxycarbonyl-triphényl-phosphonium, bromure de 5-pentoxycarbonyl-triphényl-phosphonium, bromure de 4-carboxy-2-oxa-butyl-triphényl-phosphonium), on obtient les esters méthyliques des acides suivants :

l'acide d,l-5-cis-ω(20 → 12)-octanor-2-nor-12β-hydroxyméthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoïque;

l'acide d,l-5-cis-ω(20 → 12)-octanor-2a-homo-12β-hydroxyméthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoïque;

l'acide d,l-5-cis-ω(20 → 12)-octanor-3-oxa-12β-hydroxyméthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoïque;

ainsi que leurs isomères 5-trans et les antipodes individuels nat et énant.

Exemple 8

On traite une solution agitée de 7,16 g de 5-cis-ω(20 → 12)-octanor-12β-hydroxyméthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoate de méthyle dans 80 ml d'un mélange 75/25 de benzène et de diméthylsulfoxyde avec 8,9 g de dicyclohexylcarbodiimide, puis avec 14,2 ml d'une solution de trifluoroacétate de pyridinium (préparée par addition de 25 ml d'un mélange 75/25 de benzène et de DMSO à 1 ml d'acide trifluoroacétique et 2 ml de pyridine). Après 4 heures d'agitation, on dilue le mélange réactionnel avec 100 ml de benzène et on ajoute goutte à goutte 3 g d'acide oxalique aqueux. On élimine par filtration la dicyclohexyl-urée, on sépare la phase organique et on lave avec cinq portions de 6 ml d'eau. On concentre pour obtenir une solution benzénique du dérivé de type 12β-formyle que l'on ajoute en une seule fois à une solution du sel de sodium du (2-oxo-heptyl)phosphonate de diméthyle. On prépare ce dernier composé par addition goutte à goutte de 7,58 g de (2-oxo-heptyl)phosphonate de diméthyle dans 40 ml de benzène anhydre à une solution agitée de 1,02 g d'hydrure de sodium (dispersion à 80 % dans l'huile minérale) dans une atmosphère gazeuse inerte et en poursuivant l'agitation jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydrogène. Après addition du derivé formylé à ce sel de sodium de type phosphonate, on poursuit l'agitation pendant 20 minutes. On neutralise ensuite le mélange réactionnel avec une solution saturée de phosphate monosodique. On sépare la phase organique, on concentre à un faible volume, on adsorbe sur du gel de silice et on élue avec un mélange de cyclohexane et d'éther éthylique pour obtenir 6,4 g de 5-cis-13-trans-9a-désoxy-9a-méthylène-15-oxo-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle.

Avec un dérivé analogue de type 12β-hydroxyméthyle de l'exemple 7, on obtient les esters méthyliques des acides suivants :

1'acide 5-cis-13-trans-9a-désoxy-9a-méthylène-15-oxo-2-nor-prostacycla-5,13-diénoïque ;

1'acide 5-cis-13-trans-9a-désoxy-9a-méthylène-15-oxo-2a-homo-prostacycla-5,13-diénoïque ;

1'acide 5-cis-13-trans-9a-désoxy-9a-méthylène-15-oxo-3-oxa-prostacycla-5,13-diénoïque ;

ainsi que leurs isomères géométriques 5-trans et leurs formes nat, énant et d,l.

Exemple 9

On traite une solution agitée et refroidie (5-8°C) de 1,35 g

du dérivé de type DMtB-silyloxy du 2-exo-hydroxyméthyl-7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 5 ml de pyridine avec 0,82 g de chlorure de benzoyle. Après 8 heures à la température ordinaire, on ajoute de l'acide sulfurique 2N et on extrait le mélange par de l'éther éthylique pour obtenir le dérivé de type 7-DMtB-silyloxy du 2-exo-benzoyloxyméthyl-7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane. On élimine le radical silyloxy par chauffage à reflux dans 20 ml d'acétone avec 8 ml d'acide oxalique 2N. On chasse l'acétone sous vide et on extrait le résidu par de l'éther éthylique pour obtenir, après purification sur gel de silice, 1,11 g de 2-exo-benzoyloxyméthyl-7-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane. On dissout ce composé dans la pyridine, puis on l'ajoute à une solution de 1 g de CrO_3 dans 10 ml de pyridine. Après 6 heures à la température ordinaire, on dilue le mélange avec 20 ml de benzène et on filtre. On évapore le filtrat sous vide et on reprend le résidu dans l'acide sulfurique 2N et le benzène. Après lavage avec de l'acide sulfurique 2N et de l'eau jusqu'à neutralité, on évapore l'extrait organique à sec pour obtenir 0,98 g de 2-exo-benzoyloxyméthyl-bicyclo[3.3.0]octane-7-one. On ajoute ensuite une solution de ce composé dans 5 ml de THF anhydre à une solution du sel de sodium du (2-oxo-5-triméthoxy-pentyl)phosphonate de diméthyle préparée par addition goutte à goutte d'une solution de 0,23 g d'hydrure de sodium à 80 % dans le THF à une solution de 2,12 g de (2-oxo-5-triméthoxy-pentyl)phosphonate de diméthyle dans 6 ml de THF anhydre. Après 10 heures d'agitation, on neutralise le mélange avec du phosphate monopotassique à 15 %, on évapore le THF sous vide et on extrait le résidu par l'éther éthylique. On concentre les extraits combinés, on adsorbe sur du gel de silice et on élue avec un mélange d'hexane et d'éther pour obtenir 1,1 g de 2'-benzoyloxyméthyl-bicyclo[3.3.0]oct-7-ényl-1,1,1-triméthoxy-pent-5-ène-4-one ou ester orthométhylique de l'acide 12β-benzoyloxyméthyl-ω(20 → 12)-octanor-4-oxo-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoïque, sous forme d'un mélange des oléfines 5-cis et 5-trans que l'on sépare ensuite par chromatographie liquide haute pression.

Après traitement avec du méthanol aqueux et de l'acide sulfurique, on obtient les ester méthyliques correspondants. On fait réagir 0,3 g d'ester méthylique avec 0,25 ml de 1,3-éthanedithiol dans le chlorure de méthylène avec une quantité catalytique d'éthérat de trifluorure de bore pendant 15 minutes à 0°C pour obtenir le 12β-benzoyloxyméthyl-ω(20 → 12) octanor-4,4-éthylènedithio-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoate de méthyle.

Exemple 10

On effectue la débenzoylation sélective de 0,8 g de 12β-benzoyloxyméthyl-ω(20 → 12) octanor-4-oxo-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoate de méthyle dans 10 ml de méthanol par traitement sous agitation avec 0,15 g de carbonate de potassium anhydre. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu dans une solution aqueuse à 15 % de phosphate monopotassique et de chlorure de méthylène pour obtenir, après évaporation de la phase organique, le 12β-hydroxyméthyl-ω(20 → 12)-octanor-4-oxo-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5 énoate de méthyle. On traite une solution de ce composé dans 10 ml de chlorure de méthylène et 10 ml d'éthanol refroidis à -20°C avec 90 mg de borohydrure de sodium et on agite pendant 2 heures. On détruit ensuite l'excès de réactif avec le 1'acide acétique aqueux à 15 %, on évapore le solvant et on adsorbe le résidu sur du gel de silice. On élue avec de l'éther éthylique pour obtenir 0,21 g de 12β-hydroxyméthyl-ω(20 → 12)-octanor-4S-hydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoate de méthyle et 0,13 g de l'isomère 4R-hydroxy.

On saponifie ensuite les produits individuels avec du méthanol aqueux à 20 % et du carbonate de potassium à 19 % pour obtenir, après acidification et extraction par l'acétate d'éthyle, 0,18 g de 1,4-γ-lactone de l'acide 12β-hydroxyméthyl-ω(20 → 12)-octanor-4S-hydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoïque et 0,11 g de l'isomère 4R. Lorsqu'on oxyde ces composés selon le mode opératoire de l'exemple 8, on obtient les dérivés de type 12-formyle.

Exemple 11

On effectue la débenzoylation sélective de 0,28 g de 4,4-éthylène-dithio-12β-benzoyloxyméthyl-ω(20→ 12)-octanor-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoate de méthyle par méthanolyse avec du carbonate de potassium dans le méthanol anhydre pour obtenir le dérivé 12β-hydroxyméthyle correspondant. On oxyde ensuite ce composé en aldéhyde selon le mode opératoire de l'exemple 8 pour obtenir le dérivé de type 12β-formyle.

On fait réagir 0,12 g de ce composé dans le benzène avec le sel de phosphonate préparé à partir de 0,177 g de (2-oxo-3,3-diméthyl-heptyl) phosphonate de diméthyle et 20 mg d'hydrure de sodium à 80 %, comme décrit dans l'exemple 8, pour obtenir le 5,13t-16,16-diméthyl-4,4-dithioéthylène-dioxy-15-oxo-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle.

De façon analogue, avec le (4-cyclohexyl-2-oxo-butyl)phosphonate de diméthyle comme phosphonate et la 4S-lactone de l'exemple 10 comme aldéhyde, on obtient la 1,4γ-lactone de l'acide 5,13t-4S-hydroxy-15-oxo-

9a-désoxy-9a-méthylène-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque. Egalement avec le (3-phénoxy-2-oxo-propyl)phosphonate de diméthyle, on prépare la 1,4-γ-lactone de l'acide 5,13t-4S-hydroxy-15-oxo-9a-désoxy-9a-méthylène-17,18,19,20-tétranor-16-phénoxy-prostacycla-5,13-diénoïque.

Exemple 12

Avec comme phosphonates le (2-oxo-3S-méthyl-heptyl)phosphonate de diméthyle et le (2-oxo-3S-fluoro-heptyl)phosphonate de diméthyle et comme aldéhyde la 1,4-γ-lactone de l'acide 12β-formyl-ω(20 → 12)octanor-4R-hydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoïque, on obtient, selon les modes opératoires des exemples 8 et 11 :

la 1,4-γ-lactone de l'acide 5,13t-4R-hydroxy-15-oxo-9a-désoxy-9a-méthylène-16S-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque , et

la 1,4-γ-lactone de l'acide 5,13t-4R-hydroxy-15-oxo-9a-désoxy-9a-méthylène-16S-fluoro-prostacycla-5,13-diénoïque.

Exemple 13

On traite une solution de 0,7 g de 5c,13t-15-oxo-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13 diénoate de méthyle dans 7 ml de chlorure de méthylène et 7 ml d'éthanol, refroidie à -20°C, avec 38 mg de borohydrure de sodium. Après 20 minutes d'agitation, on arrête la réaction avec 2 ml d'acétone et 2,5 ml d'une solution aqueuse à 20 % de phosphate monosodique. On concentre ensuite le mélange sous vide et on extrait par le chlorure de méthylène. On évapore à sec les extraits organiques combinés pour obtenir un résidu qu'on purifie sur du gel de silice avec de l'éther éthylique comme éluant pour obtenir 0,32 g de 5c,13t-15S-hydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et 0,26 g de l'isomère 15R.

Selon le mode opératoire de réduction des dérivés 15-oxo des exemples 8, 11 et 12, on obtient les esters méthyliques des acides suivants :

l'acide 5cis,13-trans-9a-désoxy-9a-méthylène-15S-hydroxy-2-nor-prostacycla-5,13-diénoïque ;

l'acide 5cis,13trans-9a-désoxy-9a-méthylène-15S-hydroxy-2a-homo-prostacycla-5,13-diénoïque ;

l'acide 5cis,13trans-9a-désoxy-9a-méthylène-15S-hydroxy-3-oxa-prostacycla-5,13-diénoïque ;

l'acide 5cis,13trans-9a-désoxy-9a-méthylène-4,4-dithioéthylènedioxy-15S-hydroxy-prostacycla-5,13-diénoïque ;

et les 1,4-lactones des acides suivants :

l'acide 5c,13t-9a-désoxy-9a-méthylène-4S,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-ω-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque ;

l'acide 5c,13t-9a-désoxy-9a-méthylène-4S,15S-dihydroxy-16-phénoxy-17,18,19,20-ω-tétranor-prostacycla-5,13-diénoïque ;

l'acide 5c,13t-9a-désoxy-9a-méthylène-4R,15S-dihydroxy-16S-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque ;

l'acide 5c,13t-9a-désoxy-9a-méthylène-4R,15S-dihydroxy-16S-fluoro-prostacycla-5,13-diénoïque

ainsi que leurs isomères géométriques 5-trans, sous les formes nat, énant et d,l.

Exemple 14

On refroidit à -30°C une solution de 0,35 g de 5c,13t-15-oxo-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle dans 10 ml d'un mélange 2/1 d'éther éthylique et de toluène et on traite en agitant avec 5 ml d'iodure de méthyl-magnésium à 5 % dans l'éther éthylique. Après 4 heures d'agitation, on porte le mélange à 0°C et on arrête la réaction avec du chlorure d'ammonium aqueux à 20 %. On lave la phase organique avec de l'eau, du bicarbonate de sodium et de l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium, on traite avec 0,1 ml de pyridine et on évapore sous vide pour obtenir un mélange des alcools 15S et 15R. Par séparation sur gel de silice avec comme éluant un mélange 80/20 d'éther éthylique et d'éther isopropylique, on obtient 0,1 g du 5c,13t-15S-hydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et 0,1 g de l'isomère 15R.

Exemple 15

Avec le même substrat, mais avec du THF anhydre comme solvant, on fait réagir 8 ml de bromure d'éthynyl-magnésium 0,3 M dans le THF pour obtenir, après chromatographie sur gel de silice, le 5c,13t-15-éthynyl-15S-hydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et son isomère 15R.

Avec du bromure de vinyl-magnésium 0,3 M, on prépare le 5c,13t-15-vinyl-15S-hydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et son isomère 15R.

Exemple 16

On refroidit entre -10 et 8°C une solution de 0,26 g de 1,4-γ-lactone de l'acide 5c,13t-9a-désoxy-9a-méthylène-4R,15S-dihydroxy-16S-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque et on traite en agitant avec 0,3 ml d'éthérat de trifluorure de bore ($1,2 \times 10^{-4}$ M dans du chlorure de méthylène anhydre) puis du diazométhane à 5 % dans le chlorure de méthylène, jusqu'à ce qu'une couleur jaune persiste. On lave la solution avec une

solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau jusqu'à neutralité, on évapore à sec et on purifie sur 3 g de gel de silice pour obtenir la 1,4-γ-lactone du dérivé de type 15-méthoxy de l'acide 5c,13t-9a-désoxy-9a-méthylène-4R,15S-dihydroxy-16S-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque.

Exemple 17

On ajoute en une seule fois une solution de 0,74 g de d,l-2-exo-hydroxyméthyl-3-exo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 15 ml de chlorure de méthylène anhydre à une solution de 3,1 g de réactif de Collin $(C_5H_5N_2)_2.CrO_3$ dans 40 ml de chlorure de méthylène anhydre, en agitant et en refroidissant entre 0 et 5°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute de la terre à filtrer et on filtre le mélange pour obtenir une solution limipide du dérivé correspondant de type d,l-2-exo-formyl. Après évaporation sous vide du solvant, on reprend le résidu dans le benzène anhydre et on l'ajoute à une solution du sel de sodium de (2-oxo-octyl)phosphonate de diméthyle. Pour préparer ce dernier composé, on ajoute goutte à goutte 0,59 g de (2-oxo-octyl)phosphonate de diméthyle dans 10 ml de benzène à une suspension de 0,07 g d'hydrure de sodium à 80 % dans 20 ml de benzène et on agite le mélange pendant environ 1 heure, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydrogène. On poursuit l'agitation pendant 20 minutes après l'addition de l'aldéhyde à la solution du carbanion phosphonate. On neutralise ensuite la phase organique avec un excès de phosphate monosodique aqueux à 25 % et on sépare. Après séchage, on évapore à sec pour obtenir un résidu qu'on purifie sur du gel de silice (avec comme éluant un mélange de cyclohexane et d'éther éthylique) pour obtenir 0,81 g de d,l-2-exo-[3'-oxo-non-1'-trans-1'-ényl]-3-exo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane.

Exemple 18

On traite une solution de 1,05 g de d,l-2-exo-hydroxyméthyl-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 8 ml d'un mélange 75/25 de benzène et de DMSO, avec 0,89 g de dicyclohexylcarbodiimide, puis on agite avec 1,42 ml d'une solution de trifluoroacétate de pyridinium. Après 3 heures d'agitation, on ajoute 20 ml de benzène et on détruit l'excès de carbodiimide avec 0,13 g d'acide oxalique dans 3,8 ml d'eau. On sépare la phase benzénique, on lave jusqu'à neutralité et on concentre sous vide pour obtenir une solution de 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane.

On prépare selon ce procédé les dérivés de type d,l, nat et

énantio-formyle. De façon semblable, lorsqu'on utilise dans le mode opératoire des exemples 1, 2 et 3, le dérivé de type 7-DMtB-silyloxy de la 7-exo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-3-one, on obtient le 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane.

Exemple 19

On ajoute une solution de 322 mg de (2-oxo-heptyl)phosphonate de diméthyle dans 5 ml de benzène, à une suspension de 43,5 mg d'hydrure de sodium à 80 % dans 10 ml de benzène et on agite le mélange jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydrogène. A l'obscurité, on ajoute 258 mg de N-bromosuccinimide finement divisé et on poursuit l'agitation pendant encore 5 minutes. On ajoute ensuite 0,37 g de 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 5 ml de benzène et on agite le mélange obtenu pendant encore 15 minutes, puis on soumet le mélange réactionnel à un partage entre du benzène et du phosphate monosodique à 15 %. On sèche la phase organique, on concentre à un faible volume, on adsorbe sur gel de silice et on élue avec un mélange 80/20 de cyclohexane et d'éther éthylique pour obtenir 0,42 g de 2-exo-[2'-bromo-3'-oxo-oct-1'-ényl]-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane (λ_{max} = 251 nm ; ε = 9250).

Si on utilise le (2-oxo-3R-fluoro-heptyl)phosphonate de diméthyle, on obtient le dérivé correspondant de type 2-exo-[2'-bromo-3'-oxo-4'R-fluoro-oct-1'-trans-ényle].

Exemple 20

On ajoute goutte à goutte une solution de 0,3 g de [2-oxo-4 (2')-tétrahydrofuryl-butyl]phosphonate de diméthyle à une suspension agitée de 36 mg d'hydrure de sodium à 80 % dans 5 ml de benzène. On poursuit l'agitation jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydrogène, puis on ajoute une solution de 0,37 g de 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane. Après encore 20 minutes d'agitation, on reprend le mélange dans le benzène et une solution aqueuse à 20 % de phosphate monosodique. On sépare la phase organique, on concentre à un faible volume, on adsorbe sur gel de silice et on élue avec un mélange de benzène et d'éther éthylique pour obtenir 0,35 g de 2-exo-[3'-oxo-5'(2")-tétrahydrofuryl-pent-1'-trans-ényl]-3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane (λ_{max} = 229 nm, ε = 8 800).

Exemple 21

Lorsqu'on reprend le mode opératoire de l'exemple 20 en remplaçant le 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo [3.3.0]octane par le dérivé de type 2-exo-formyle-7-exo-bicyclo et les

phosphonates suivants :

(2-oxo-heptyl)phosphonate de diméthyle ;

(2-oxo-octyl)phosphonate de diméthyle ;

(2-oxo-3S-méthyl-heptyl)phosphonate de diméthyle ;

(2-oxo-4-cyclohexyl-butyl)phosphonate de diméthyle ;

(2-oxo-4-phényl-butyl)phosphonate de diméthyle ;

(2-oxo-3- m-trifluorométhylphénoxy-propyl)phosphonate de diméthyle ;

(2-oxo-3-méthyl-3-butoxy-butyl)phosphonate de diméthyle ;

on obtient les composés suivants :

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'-oxo-oct-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'-oxo-non-1'-trans-1'-ényl)bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'-oxo-4'S-méthyl-oct-1'-trans-1'-ényl)bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'-oxo-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'-oxo-5'-phényl-pent-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'-oxo-4'-m-trifluorométhylphénoxy-but-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'-oxo-4'-méthyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane.

Exemple 22

On ajoute goutte à goutte en 15 minutes une solution de 0,3 g de d,l-2-exo-(2'-bromo-3'-oxo-4'R-fluoro-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 10 ml d'éther anhydre à une solution 0,1 M de borohydrure de zinc dans 10 ml d'éther éthylique. Après 2 heures d'agitation, on arrête la réaction avec du chlorure de sodium saturé et de l'acide sulfurique 2N. On sépare la couche éthérée et on la lave avec de l'eau, du bicarbonate de sodium à 5 %, puis de l'eau. On évapore à sec pour obtenir un mélange des alcools de types 3'S- et 3'R-hydroxy que l'on sépare par chromatographie liquide avec de l'éther isopropylique comme solvant pour obtenir 0,11 g de d,l-2-exo-(2'-bromo-3'S-hydroxy-4'R-fluoro-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane et 0,1 g de l'épimère 3'R.

Exemple 23

On refroidit entre -10 et 15°C une solution de 0,3 g de 2-exo-[3'-oxo-5'(2")-tétrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-énYl]-3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 3 ml de chlorure de méthylène et 3 ml d'éthanol, puis on traite avec 25 mg de borohydrure de sodium. Après 30 minutes d'agitation, on arrête la réaction avec 1,5 ml d'acétone et 3 ml de phosphate monosodique saturé, on évapore sous vide, puis on extrait avec du chlorure de méthylène. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore à sec pour obtenir un résidu qu'on purifie sur du gel de silice (avec comme éluant un mélange d'hexane et d'éther éthylique) pour obtenir 0,1 g de 2-exo-[3'S-hydroxy-5'(2")-tétrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-énYl]-3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane et 0,11 g de l'isomère 3'R.

Exemple 24

On reprend le mode opératoire des exemples 22 et 23 avec une des cétones α,β-insaturées préparées comme dans les exemples 19, 20 et 21, pour préparer les composés suivants :

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(2'-bromo-3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-énYl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-énYl)bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'S-hydroxy-4'S-méthyl-oct-1'-trans-1'-énYl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-trans-1'-énYl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3's-hydroxy-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-énYl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'S-hydroxy)-5'-phényl-pent-1'-trans-1'-énYl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'S-hydroxy-4'-m-trifluorométhylphénoxy-but-1'-trans-1'-énYl)-bicyclo[3.3.0]octane

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'S-hydroxy-4'-méthyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-énYl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(2'-bromo-3'R-hydroxy-oct-1'-trans-1'-énYl)-bicyclo[3.3.0]octane

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-oct-1'-trans-1'-énYl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-4'S-méthyl-oct-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-5'-phényl-pent-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane ;

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-(3'R-hydroxy-4'-m-trifluorométhylphénoxy-but-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane

3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-2-exo-3',4-hydroxy-4'-méthyl-4'-butoxy-pent)1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane.

Exemple 25

On traite une solution de 1,17 g de 2-exo-(3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 12 ml de chlorure de méthylène anhydre, avec 120 mg de 2,3-dihydropyranne et 5 mg d'acide p-toluènesulfonique. Après 4 heures à la température ordinaire, on lave successivement la phase organique avec du bicarbonate de sodium à 5 % et de l'eau, puis on évapore à sec pour obtenir 1,45 g de 2-exo-(3'S-THP-oxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane brut. On dissout ce produit dans 12 ml de THF et on traite avec 2 g de fluorure de tétrabutyl-ammonium. On agite le mélange obtenu pendant 12 heures à la température ordinaire et on concentre à un faible volume pour obtenir un résidu qu'on purifie sur du gel de silice (avec de l'éther éthylique comme éluant) pour obtenir 920 mg du dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy du 2-exo-(3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane.

Exemple 26

On reprend le mode opératoire de l'exemple 25 avec les composés préparés selon les exemples 22,23 et 24, pour obtenir les dérivés de type 3,3'-bis-THP-oxy de bicyclo[3.3.0]octane suivants :

2-exo-(2'-bromo-3'S-hydroxy-4'-fluoro-oct-1'-trans-1'-ényl) 3-endo-7-endo-dihydroxy ;

2-exo-(2'-bromo-3'R-hydroxy-4'R-fluoro-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;

2-exo-(3'S-hydroxy-5'(2")-tétrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-exo-dihydroxy ;

2-exo-(3'R-hydroxy-5'(2")-tétrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-exo-dihydroxy ;
2-exo-(2'-bromo-3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(2'-bromo-3'R-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'R-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'S-hydroxy-4'S-méthyl-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'R-hydroxy-4'S-méthyl-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'R-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'S-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'S-hydroxy-5'-phényl-pent-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'R-hydroxy-5'-phényl-pent-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'S-hydroxy-4'-m-trifluorométhylphénoxy-but-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'R-hydroxy-4'-m-trifluorométhylphénoxy-but-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy ;
2-exo-(3'S-hydroxy-4'-méthyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy, et
2-exo-(3'R-hydroxy-4'-méthyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy.

Exemple 27

On ajoute en agitant des portions successives d'une solution de 0,4 g d'anhydride chromique à 4 ml de pyridine. Lorsque le complexe est formé, on traite le mélange avec 0,36 g du dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy du 2-exo-(3'S-hydroxy-5'(2")-tétrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-exo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 4 ml de pyridine. On maintient le mélange réactionnel à la température ordinaire pendant une nuit, on dilue avec trois volumes de benzène et on filtre. On évapore ensuite le filtrat pour obtenir un résidu qu'on soumet à un partage entre du benzène et de l'acide sulfurique 2N. On extrait à nouveau la portion aqueuse avec

du benzène, on lave successivement avec de l'eau, du bicarbonate de sodium et de l'eau et on évapore à sec pour obtenir 0,31 g du dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy de la 2-exo-(3'S-hydroxy-5'(2")-tétrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]-octane-7-one.

Exemple 28

On traite une solution agitée et refroidie entre -10 et 6°C de 0,8 g du dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy du 2-exo-(3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-7-endo-dihydroxy-bicyclo[3.3.0]octane dans 20 ml d'acétone avec 1,6 ml de réactif de Jones en 15 minutes. Après encore 15 minutes d'agitation, on ajoute 80 ml de benzène. On sépare la phase organique, on lave avec une solution aqueuse à 15 % de sulfate d'ammonium jusqu'à neutralité, on sèche et on évapore à sec pour obtenir 0,71 g de dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy de la 2-exo-(3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one.

Exemple 29

Lorsqu'on applique l'un ou l'autre des procédés d'oxydation décrits dans les exemples 27 et 28 aux triols de l'exemple 26, on obtient les dérivés de type 3,3'-bis-THP-oxy de 3-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one suivants :

2-exo-(2'-bromo-3'S-hydroxy-4'R-fluoro-oct-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(2'-bromo-3'R-hydroxy-4'R-fluoro-oct-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'S-hydroxy-5'(2")-tétrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'R-hydroxy-5'(2")-tétrahydrofuryl-pent-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(2'-bromo-3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(2'-bromo-3'R-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'R-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'S-hydroxy-4'S-méthyl-oct-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'R-hydroxy-4'S-méthyl-oct-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'R-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'S-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'R-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'S-hydroxy-5'-phényl-pent-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'R-hydroxy-5'-phényl-pent-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'S-hydroxy-4'-m-trifluorométhylphénoxy-but-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'R-hydroxy-4'-m-trifluorométhylphénoxy-but-1'-trans-1'-ényl) ;
2-exo-(3'S-hydroxy-4'-méthyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-ényl ; et
2-exo-(3'R-hydroxy-4'-méthyl-4'-butoxy-pent-1'-trans-1'-ényl).

Exemple 30

On réduit à -15°C, dans un mélange de chlrorure de méthylène et d'éthanol, avec 0,17 g de borohydrure de sodium, selon le mode opératoire de l'exemple 23, une solution de 2,1 g de d,l-2-exo-(3'-oxo-non-1'-trans-1'-ényl)-3-exo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0]octane (préparé selon l'exemple 17) pour obtenir 2,01 g de d,l-2-exo-(3'(S,R)-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl)-3-exo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo [3.3.0]octane. Sans séparation des alccol 3'S et 3'R, on fait réagir ce produit dans 30 ml de chlorure de méthylène avec 0,4 g de 2,3-dihydropyranne, en présence de 25 mg d'acide p-toluènesulfonique, pour obtenir le dérivé correspondant de type 3,3'-bis-THP-oxy du d,l-exo-(3'(S,R)-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl)-3-exo-hydroxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyclo[3.3.0] octane. Sans purification ultérieure, on traite ce produit avec 2,5 équivalents molaires de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le THF pour éliminer l'éther silylique.

On oxyde ensuite le dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy de d,l-2-exo-(3'(S,R)-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl)-3-exo-7-endo-dihydroxy-bicyclo [3.3.0]octane ainsi obtenu (1,660 g) avec le complexe de pyridine et d'anhydride chromique pour obtenir 1,25 g de dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy de d,l-2-exo-(3'(S,R)-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl)-3-exo-hydroxy-bicyclo [3.3.0]octane-7-one.

Exemple 31

On ajoute goutte à goutte une solution de (2-oxo-5,5,5-triméthoxy-pentyl)phosphonate de diméthyle dans 10 ml de THF à une suspension agitée de 68 mg d'hydrure de sodium (à 80 %) dans 10 ml de THF anhydre. On poursuit l'agitation jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydrogène, puis on ajoute une solution de 0,67 g du dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy de la d,l-2-exo-(3'(S,R)-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl)-3-exo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one dans 5 ml de THF. Après 6 heures d'agitation entre 40 et 45°C, on ajoute 20 ml de phosphate monosodique à 20 % et on chasse le THF sous vide. On extrait le résidu par l'éther éthylique, on sèche l'extrait organique sur sulfate de sodium et on évapore. On adsorbe le résidu sur du gel de silice et on élue avec un mélange de cyclohexane et d'éther éthylique pour obtenir 0,76 g du dérivé de type 11,15-bis-THP-oxy de l'ortho-ester triméthylique de l'acide d,l-5t,13t-4-oxo-11β,15(S,R)-dihydroxy-20-méthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque.

On traite une solution de ce produit dans 15 ml de méthanol

anhydre avec 6 mg d'acide p-toluènesulfonique pendant 5 heures à la température ordinaire. On ajoute 0,1 ml de pyridine, on évapore la solution à sec et on purifie le résidu sur du gel de silice (avec comme éluant un mélange d'éther isopropylique et d'éther éthylique) pour obtenir 0,20 g d'ortho-ester triméthylique de l'acide d,l-5t,13t-4-oxo-11β,15S-dihydroxy-20-méthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque et 0,21 g de l'épimère 15R.

Exemple 32

On reprend le mode opératoire de l'exemple 31 avec une bicyclo 3.3.0 octane-7-one préparée comme dans les exemples 27, 28 et 29, pour préparer les ortho-esters triméthyliques des composés suivants :

acide 5,13t-4-oxo-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque ;

acide 5,13t-5-oxo-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-20-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque ;

acide 5,13t-4-oxo-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-17(2')-tétrahydrofuryl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque, et

acide 5,13t-4-oxo-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16-m-trifluorométhylphénoxy-17,18,19,20-tétranor-protacycla-5,13-diénoïque

ainsi que leurs épimères 15R.

On transforme ensuite chacun des ortho-esters des exemples 31 et 32 en l'ester méthylique correspondant par reflux dans le méthanol (15 ml/g) avec 2 ml d'acide oxalique 0,2 N et on recueille le produit par évaporation du méthanol et extraction par l'éther éthylique. On obtient l'acide libre par saponification avec du bicarbonate de potassium à 2 % dans du méthanol aqueux à 80 %.

Exemple 33

On porte à reflux pendant 2 heures une solution de 0,45 g de l'ortho-ester triméthylique de l'acide 5,13t-4-oxo-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque (λ_{max} = 244 nm, ε = 9 850) dans 6 ml de méthanol et 1,2 ml d'acide oxalique 0,2 N. On évapore le méthanol sous vide et on extrait par l'éther éthylique pour obtenir 0,42 g de l'ester méthylique correspondant.

On ajoute goutte à goutte une solution de ce produit dans 6 ml d'éther éthylique anhydre à 10 ml d'une solution agitée 0,1 M en borohydrure de zinc en 10 minutes. Après 1 heure d'agitation à la température ordinaire, on arrête la réaction avec de l'acide sulfurique 2N. On sépare la phase organique, on lave jusqu'à neutralité et on évapore à sec pour

obtenir 0,4 g de 5,13t-4(S,R),11α,15S-trihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle. Par séparation chromatographique sur gel de silice (avec comme éluant un mélange d'éther éthylique et d'acétate d'éthyle) on obtient 0,11 g de 5,13t-4S,11α,15S-trihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et 0,14 g de l'ester méthylique épimère 4R.

On traite une solution de ce dernier composé dans 5 ml de méthanol avec 0,05 g d'hydroxyde de lithium et 0,3 ml d'eau, puis on agite à la température ordinaire pendant 6 heures. On chasse le méthanol sous vide, on acidifie à pH 5,6 et on extrait rapidement avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir l'acide 5,13t-4R,11α,15S-trihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque. On traite une solution agitée de ce composé dans l'acétate d'éthyle avec 0,5 partie d'une résine polystyrène-sulfonique (sous forme H^+) pour obtenir, avec un rendement quantitatif, la 1,4-γ-lactone de l'acide 5,13t-4R,11α,15S-trihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque.

On prépare de façon analogue la γ-lactone épimère 4S.

Exemple 34

On refroidit à -20°C une solution de 0,8 g du dérivé de type 11,15-bis-THP-oxy de l'ortho-ester triméthylique de l'acide 5,13t-4-oxo-11α,15S-dihydroxy-20-méthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque dans 20 ml d'un mélange de chlorure de méthylène et d'éthanol et on traite avec 50 mg de borohydrure de sodium. On arrête la réaction avec 2 ml d'acétone et 5 ml d'une solution saturée de phosphate monosodique, après 30 minutes d'agitation. On évapore le chlorure de méthylène et l'éthanol sous vide et on extrait plusieurs fois par l'éther éthylique, on combine les extraits organiques, on les sèche et on les évapore pour obtenir 0,75 g du dérivé de type 11,15-bis-THP-oxy de l'ortho-ester triméthylique de l'acide 5,13t-4(S,R),11α,15S,trihydroxy-20-méthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque.

On dissout ce produit brut dans 2,2 ml de chlorure de méthanesulfonyle. On maintient le mélange réactionnel pendant une nuit à la température ordinaire, puis on le soumet à un partage entre de l'acide sulfurique 2N et de l'éther éthylique glacés. On lave les extraits organiques combinés avec de l'eau salée, on sèche et on évapore à basse température pour obtenir le dérivé de type 4-mésylate-11,15-bis-THP-oxy de l'ortho-ester triméthylique de l'acide 5,13t-4(S,R),11α,15S-trihydroxy-20-méthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque.

Sans purification ultérieure, on dissout ce produit dans l'éther éthylique anhydre et on traite avec 50 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther éthylique. Après 2 heures d'agitation à la température ordinaire et 1 heure à reflux, on arrête la réaction avec 2 ml d'acétate d'éthyle, puis de l'éther éthylique aqueux. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore l'éther éthylique pour obtenir 0,5 g du dérivé de type 11,15-bis-THP-oxy de l'ortho-ester triméthylique de l'acide 5,13t-11α,15S-dihydroxy-20-méthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque.

Après traitement à reflux avec 12 ml de méthanol et 4 ml d'acide oxalique aqueux 0,3 N, on traite de façon ordinaire pour obtenir 0,2 g de 5,13t-11α,15S-dihydroxy-20-méthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle. La chromatographie liquide-liquide montre que le produit est constitué essentiellement de l'isomère trans (85 %) avec 15 % de l'isomère cis.

Exemple 35

Dans une atmosphère de gaz inerte, on chauffe entre 60 et 65°C pendant 4 heures une suspension agitée de 0,4 g d'hydrure de sodium (dispersion à 75 % dans l'huile minérale) dans 13,5 ml de DMSO. On refroidit ensuite le mélange à la température ordinaire et on le maintient entre 20 et 22°C en ajoutant successivement 2,6 g de bromure de 4-carboxy-butyl-triphényl-phosphonium dans 6 ml de DMSO et 0,85 g du dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy de la 2-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one. Après 3 heures d'agitation, on dilue le mélange avec 35 ml d'eau et on extrait la phase aqueuse avec cinq portions de 12 ml d'éther éthylique et sept portions de 12 ml d'un mélange d'éther éthylique et de benzène. On extrait à nouveau les extraits organiques combinés avec trois portions de 15 ml d'hydroxyde de sodium 0,5 N, puis avec de l'eau jusqu'à neutralité et on rejette. On acidifie à pH 5,3 les extraits alcalins aqueux combinés et on les extrait avec un mélange 1/1 d'éther éthylique et de pentane. On lave jusqu'à neutralité, on sèche sur sulfate de sodium et on chasse le solvant pour obtenir 0,86 g de dérivé de type 11,15-bis-THP-oxy de l'acide 5,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-20-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque. On estérifie ensuite ce produit par traitement avec du diazométhane et on élimine de la façon suivante les groupes protecteurs pyrannyles.

On dissout l'ester méthylique dans du méthanol anhydre et on traite avec une solution de 10^{-2} équivalent molaire d'acide p-toluènesulfonique.

Après 4 heures, on neutralise l'acide p-toluènesulfonique par la pyridine et on évapore le mélange à sec. On purifie sur gel de silice pour obtenir le 5,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-20-méthyl-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle que l'on sépare en les isomères individuels 5c,13t et 5t,13t par chromatographie liquide-liquide.

Exemple 36

En agitant et en refroidissant par l'extérieur pour maintenir la température de réaction entre 20 et 22°C, on traite une solution de tert-butylate de potassium fraîchement sublimé dans 12 ml de DMSO anhydre successivement avec 1,8 g de bromure de 4-carboxy-butyl-triphényl-phosphonium dans 10 ml de DMSO et 0,65 g du dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy de la 2-exo-(2'-bromo-3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0] octane-7-one dans 5 ml de DMSO. Après 8 heures d'agitation à la température ordinaire, on dilue le mélange avec un volume égal d'eau, on acidifie à pH 5 et on extrait avec un mélange 1/1 d'éther éthylique et de pentane. On rejette la phase aqueuse acide et on extrait les extraits organiques combinés avec cinq portions de 20 ml d'hydroxyde de sodium 0,8 N, puis de l'eau jusqu'à neutralité. On rejette cette phase organique, on acidifie l'extrait alcalin aqueux à pH 5 et on extrait avec un mélange 1/1 d'éther éthylique et de pentane. On sèche les extraits combinés sur sulfate de sodium, on filtre et on traite avec du diazométhane dans l'éther, jusqu'à ce qu'une couleur jaune persiste. On évapore à sec pour obtenir le dérivé de type 11,15-bis-THP-oxy du 11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-ène-13-ynoate de méthyle brut. On chasse le radical protecteur pyrannyle, puis on effectue une chromatographie liquide-liquide pour obtenir le 5c, 11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-ène-13-ynoate de méthyle et l'isomère géométrique 5t.

Exemple 37

Lorsqu'on utilise, dans le mode opératoire des exemples 35 et 36, les composés de type 3,3'-bis-THP-oxy de bicyclo 3.3.0 octane-7-one préparés selon les exemples 27, 28, 29 et 30, on obtient les esters méthyliques des acides suivants :

acide 5c,13t-11β,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque ;

acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16R-fluoro-prostacycl-5-ène-13-ynoïque ;

acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16S-fluoro-prostacycl-5-ène-13-ynoïque ;

acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-17(2')-tétra hydrofuryl-18,19,20-trinor-prostacycl-5-ène-13-ynoïque ;
acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-ène-13-ynoïque ;
acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque ;
acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16S-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque ;
acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-20-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque ;
acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-17-phényl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque ;
acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16-m-CF_3-phénoxy-17,18,19,20-tétranor-prostacycla-5,13-diénoïque, et
acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-16-méthyl-16-butoxy-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque ;
ainsi que les isomères géométriques 5-trans et les épimères 15S de ces deux isomères.

On saponifie ces composés pour obtenir les acides libres.

Exemple 38

On hydrogène, à la température et à la pression ordinaires, en présence de 0,1 g de carbonate de calcium palladié à 5 %, une solution de 0,45 g du dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy de la 2-exo-(3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one dans l'acétate d'éthyle, jusqu'à ce que 1,01 équivalent d'hydrogène soit absorbé. On filtre et on évapore à sec pour obtenir 0,42 g du dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy de la 2-exo-(3'S-hydroxy-octane-1'-yl)-3-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one. On traite ce composé avec le réactif de Wittig préparé à partir du bromure de 4-carboxy-butyl-phosphonium selon les exemples 35, 36 et 37, pour obtenir un produit que l'on estérifie par le diazométhane et dont on élimine le radical pyrannyle pour obtenir 0,12 g de 11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycl-5-énoate de méthyle. On sépare les isomères géométriques 5-cis et 5-trans par chromatographie liquide-liquide.

Exemple 39

Lorsqu'on reprend le mode opératoire des exemples 37 et 38 avec le bromure de (3-carboxy-propyl)-phosphonium au lieu du bromure de (4-carboxy-butyl)-phosphonium, on obtient les acides suivants :

acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-2-nor-prostacycla-5,13-diénoïque ;

acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-2-nor-prostacycl-5-énoïque ;

acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-2-nor-prostacycl-5-ène-13-ynoïque.

Exemple 40

Lorsqu'on reprend le mode opératoire des exemples 37 et 38 avec le bromure de (5-carboxy-pentyl)-phosphonium, on obtient l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-2a-homo-prostacycla-5,13-diénoïque et l'acide 5,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-20-méthyl-2a-homo-prostacycla-5,13-diénoïque.

Exemple 41

On chauffe à 50°C une solution de 0,37 g de 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle dans 10 ml de benzène avec 250 mg de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone pendant 8 heures.On sépare le précipité par filtration et on purifie la solution benzénique avec une colonne courte d'alumine pour obtenir 0,29 g de 5c,13t-11α-hydroxy-15-oxo-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle.

On refroidit à -20°C une solution de ce produit dans un mélange d'éther éthylique et de toluène et on traite avec 1,2 ml de bromure de méthyl-magnésium 1 M dans l'éther éthylique. Après 2,5 heures à -20°C, on arrête la réaction avec une solution de chlorure d'ammonium. On sépare la phase organique, on la concentre et on la purifie sur du gel de silice (avec comme éluant un mélange d'éther éthylique et d'acétate d'éthyle) pour obtenir 0,1 g de 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-15-méthyl-9a-désoxy-9a-méthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et 0,072 g de l'épimère 15R-hydroxy.

Exemple 42

On traite une solution de 2,2 g de 3-endo-hydroxy-bicyclo [3.3.0]octane-7-one dans 100 ml de benzène anhydre avec 4 ml d'éthylèneglycol et 0,2 g d'acide p-toluènesulfonique monohydraté et on porte à reflux pendant 12 heures en recueillant l'eau formée lors de la réaction. On ajoute 0,25 ml de pyridine et on refroidit le mélange. On lave la phase organique avec de l'eau, du bicarbonate de sodium, puis de l'eau et on évapore à sec pour obtenir 2,32 g de 3-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one-7,7-éthylène-dioxyde.

On refroidit à -5°C une solution de ce produit dans 40 ml

d'acétone et on traite à cette température avec 4,1 ml de réactif de Jones. Après 20 minutes à -5°C, on détruit l'excès d'oxydant avec 4 ml d'alcool isopropylique. On ajoute 150 ml de benzène et on lave successivement la phase benzénique avec du sulfate d'ammonium à 20 %, de l'eau, du bicarbonate de sodium à 5 % et de l'eau. On évapore à sec pour obtenir 2,1 g de d,l-2-méthoxycarbonyl-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione-7,7-éthylènedioxyde.

Selon le mode opératoire de l'exemple 2, on réduit une solution de ce produit dans 20 ml de chlorure de méthylène et 20 ml d'éthanol avec du borohydrure de sodium à -20°C pour obtenir 1,72 g de d,l-2-exo-méthoxycarbonyl-3-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one-7,7-éthylènedioxyde.

On traite une solution de 1,57 g de ce composé dans 3 ml de diméthylformamide avec 1,3 g de chlorure de diméthyl-tert-butyl-silyle et 0,885 g d'imidazole, puis on maintient à 0°C pendant 5 heures. Après refroidissement on ajoute de l'eau et on traite de façon habituelle pour obtenir 2,3 g du dérivé de type 3-DMtB-silyloxy du d,l-2-exo-méthoxycarbonyl-3-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one-7,7-éthylènedioxyde. Après réduction avec l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther éthylique anhydre, comme décrit dans l'exemple 3, on obtient de façon quantitative le dérivé de type 3-DMtB-silyloxy de la d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxyméthyl-7,7-éthylènedioxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one.

Exemple 43

Lorsqu'on utilise le dithioéthylèneglycol dans le mode opératoire de l'exemple 42 au lieu de l'éthylèneglycol, on prépare les analogues correspondants de type 7,7-éthylènedithio.

Exemple 44

Selon le mode opératoire de l'exemple 18, on oxyde 1,8 g du dérivé de type 3-DMtB-silyloxy de la d,l-endo-hydroxy-2-exo-hydroxyméthyl-7,7-éthylènedioxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one pour obtenir le dérivé de type 2-formyl correspondant. On fait ensuite réagir ce composé avec le (2-oxo-heptyl)-phosphonate de diméthyle, comme dans l'exemple 20, pour obtenir 1,23 g du dérivé de type 3-DMtB-silyloxy de la d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-(3'-oxo-oct-1'-trans-1'-ényl)-7,7-éthylènedioxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one (λ_{max} = 228 nm, ε = 8 980). Selon le mode opératoire de l'exemple 22, on réduit ce composé par le borohydrure de zinc dans l'éther pour obtenir 1,22 g du dérivé de type 3-DMtB-silyloxy de la d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-(3'(S,R)-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-7,7-éthylènedioxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one.

On traite une solution de ce composé dans 25 ml de méthanol avec 10 ml d'acide sulfurique 1 N à reflux pendant 50 minutes. On évapore le méthanol sous vide et on extrait le résidu par l'éther éthylique, puis on évapore la phase organique à sec pour obtenir 0,72 g de d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-(3'(S,R)-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-bicyclo[3.3.0]octane-7-one brute. On sépare les isomères individuels par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange d'hexane et d'éther éthylique, puis on transforme en les éthers tétrahydropyrannyliques par traitement avec du 2,3-dihydropyranne dans le chlorure de méthylène, comme dans l'exemple 25. On prépare ainsi à partir de l'isomère 3'S-hydroxy le dérivé de type 3,3'-bis-THP-oxy de la 2-exo-(3'S-hydroxy-oct-1'-trans-1'-ényl)-3-endo-hydroxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one identique à tous égards au composé préparé dans l'exemple 28.

De même, selon le mode opératoire des exemples 42 et 44, on obtient tous les composés préparés dans les exemples 27, 28 et 29.

Exemple 45

On saponifie 4,8 g de la d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-méthoxycarbonyl-7,7-éthylènedioxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one avec 100 ml de carbonate de potassium à 2,5 % dans un mélange 80/20 de méthanol et d'eau à reflux, pendant 40 minutes, puis on traite comme décrit dans l'exemple 2 pour obtenir 4,02 g de d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-carboxy-bicyclo[3.3.0]octane-7-one-7,7-éthylènedioxyde. On dissout ce composé dans 80 ml de tétrahydrofurane anhydre, on refroidit à -10°C et on traite goutte à goutte avec 2,1 g de triéthylamine dans 12 ml de tétrahydrofuranne anhydre, puis 2,2 g de chlorocarbonate d'éthyle dans 12 ml de tétrahydrofuranne anhydre, en maintenant la température à -10°C. Après 1 heure d'agitation à -10°C, on ajoute lentement 1,4 g d'azide de sodium dans 12 ml d'eau et on poursuit l'agitation pendant encore 25 minutes. On concentre ensuite le mélange réactionnel sous vide et on le dilue par l'eau. On isole rapidement par filtration le 2-exo-carboxy-azide et on le sèche sous vide.

On traite une solution de 4,01 g de ce composé dans 8 ml de pyridine avec 4 ml d'anhydride acétique et on maintient entre 5 et 8°C pendant 24 heures. On soumet ensuite le mélange réactionnel à un partage entre de l'eau glacée, de l'éther éthylique et de l'acide sulfurique 2N. On sépare la couche organique, on la lave jusqu'à neutralité, on sèche et on évapore à sec pour obtenir 4,1 g de 3-endo-hydroxy-2-exo-carboxyazide-bicyclo[3.3.0]octane-7-one-3-acétate-7,7-éthylènedioxyde.

On met ce produit en suspension dans 50 ml d'acide acétique

et 8 ml d'eau et on chauffe le mélange à 40°C. Lorsqu'on observe un dégagement d'hydrogène, on chauffe entre 60 et 70°C pendant 2 heures, puis on chasse l'excès d'acide acétique par distillation à la vapeur d'eau. Après refroidissement, on extrait le mélange avec un mélange d'éther éthylique et d'acétate d'éthyle et on ajoute de l'hydroxyde de sodium pour porter à 9 le pH de la phase aqueuse. On lave la phase alcaline avec une solution salée saturée et on évapore à sec pour obtenir 1,92 g de 3-endo-hydroxy-2-exo-amino-bicyclo[3.3.0]octane-7-one-3-acétate. On fait réagir ce composé avec l'anhydride mixte formé par le chlorure d'éthoxycarbonyle et l'acide 2S-hydroxy-heptanoïque-2-acétate pour obtenir le 3-endo-hydroxy-2-exo-(2'S-acétoxy-heptanoyl-amide)-bicyclo[3.3.0]octane-7-one-3-acétate. On fait ensuite réagir une solution de ce composé dans le diméthylsulfoxyde anhydre avec l'ylure obtenu à partir du bromure de 4-carboxy-butyl-triphényl-phosphonium pour obtenir, après saponification, l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-12-aza-13-oxo-prostacycl-5-énoïque.

De façon semblable, on prépare l'analogue 15R-épi à partir de l'acide 2'R-hydroxy-héptanoïque.

Exemple 46

On ajoute 15 ml d'éthylèneglycol et 0,9 g d'acide p-toluène-sulfonique à une solution de 2-exo-bromo-3-endo-hydroxy-bicyclo[3.2.0]heptane-6-one dans le benzène et on porte le mélange à reflux pendant 12 heures en éliminant l'eau formée lors de la réaction, puis on ajoute 0,6 ml de pyridine et on refroidit à la température ordinaire.

On lave la phase organique avec de l'eau, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 2,5 % et de l'eau, puis on sèche. On élimine sous vide 100 ml de benzène, puis on traite le mélange avec 41 g d'hydrure de tributyl-étain, sous atmosphère d'azote, à 55°C pendant 8 heures. Après refroidissement à la température ordinaire, on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de phosphate monosodique, on sèche et on évapore à sec. On purifie le résidu sur 240 g de silice avec un mélange de benzène et d'éther éthylique comme éluant, pour obtenir 14,9 g de 3-endo-hydroxy-bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde.

Exemple 47

On traite une solution agitée de 12,75 g de 3-endo-hydroxy-bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde dans 340 ml de benzène et 112 ml de DMSO avec 46,35 g de dicyclohexylcarbodiimide, 5,9 g de pyridine et 5,4 g d'acide trifluoroacétique. Après 6 heures, on dilue le mélange avec 600 ml de benzène et 50 ml d'eau, on sépare la dicyclohexyl-urée par

filtration et on lave la phase organique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore à sec pour obtenir le bicyclo[3.2.0]heptane-3,6-dione-6,6-éthylènedioxyde.

On ajoute une solution de ce produit brut dans 70 ml de carbonate de diméthyle à une suspension d'hydrure de sodium (à 80 % dans l'huile minérale ; 4 g). On agite le mélange à la température ordinaire jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydrogène, puis on chauffe pendant 40 minutes entre 75 et 80°C.

Après refroidissement, on dilue le mélange réactionnel avec 350 ml de benzène et 8,4 g d'acide acétique, on lave à l'eau, on sèche et on évapore à sec pour obtenir un mélange 1/1 de d,l-bicyclo[3.2.0]heptane-3,6-dione-2-méthoxycarbonyl-6,6-éthylènedioxyde (p = 0 ; q = 1) et de d,l-bicyclo[3.2.0]heptane-3,6-dione-4-méthoxycarbonyl-6,6-éthylènedioxyde (p = 1 ; q = 0) que l'on sépare par chromatographie sur de la silice dépourvue d'ions ferreux et ferriques, avec comme éluant un mélange d'hexane et d'éther éthylique.

Exemple 48

Selon le mode opératoire de l'exemple 47, on oxyde 14,85 g de 3-endo-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde pour obtenir 13,9 g de bicyclo[4.3.0]nonane-3,7-dione-7,7-éthylènedioxyde que l'on soumet à une carbométhoxylation pour obtenir 4,2 g de d,l-bicyclo[4.3.0.]nonane-3,7-dione-2-méthoxycarbonyl-7,7-éthylènedioxyde (p = 1 ; q = 2) et 4,8 g de d,l-bicyclo[4.3.0]nonane-3,7-dione-4-méthoxycarbonyl-7,7-éthylènedioxyde que l'on peut également appeler d,l-bicyclo[4.3.0]nonane-3,8-dione-2-méthoxycarbonyl-8,8-éthylènedioxyde (p = 2 ; q = 1).

Exemple 49

On ajoute une solution agitée de 90 g de bicyclo[4.3.0]nonane-7-ène-3-one dans 350 ml de carbonate de diméthyle à une suspension d'hydrure de sodium (dispersion à 80 % dans l'huile minérale : 42 g) dans 550 ml de carbonate de diméthyle. Lorsqu'il n'y a plus de dégagement d'hydrogène, on chauffe le mélange pendant 4,5 heures entre 75 et 80°C, on refroidit à la température ordinaire, on dilue avec 2,7 litres de benzène et on lave avec une solution aqueuse à 25 % de phosphate monosodique, puis on évapore à sec pour obtenir 91 g de 2-méthoxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]nonane-7-ène-3-one (λ_{max} = 252 nm ; ε = 8200).

On refroidit à -20°C une solution de ce composé dans 1,2 litre de chlorure de méthylène et 1,2 litre d'éthanol et, en agitant, on traite avec 14,4 g de borohydrure de sodium.

On agite le mélange pendant 30 minutes à -20°C, puis on le traite avec 23 ml d'acide acétique, on réchauffe à la température ordinaire et on chasse les solvants par évaporation sous vide.

On soumet le résidu à un partage entre l'acétate d'éthyle et l'eau, on sèche la phase organique et on évapore sous vide pour obtenir 64 g de d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-méthoxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]nonane-7-ène, que l'on dissout dans du THF anhydre et qu'on traite avec 33 g de 2,3-dihydropyranne et 0,63 g d'acide p-toluènesulfonique pendant 3 heures à la température ordinaire. On ajoute au mélange réactionnel 0,4 g de pyridine et, après refroidissement à 0°C, on ajoute en agitant en 45 minutes une solution 1,2 M de BH_3 dans le THF. On poursuit l'agitation pendant 1 heure à 0°C, puis on ajoute de l'eau pour détruire l'hydrure résiduel. En agitant énergiquement et en refroidissant par l'extérieur entre -5 et 0°C, on oxyde le borane formé par addition lente et simultanée de 110 ml d'hydroxyde de sodium 3 M et de 110 ml de peroxyde d'hydrogène à 30 %, en maintenant la température interne entre 20 et 25°C. On dilue le mélange d'oxydation avec 2 litres de benzène et on sépare les couches. On extrait la couche aqueuse avec deux portions de 50 ml de benzène. On combine les couches organiques, on les lave successivement avec du carbonate de sodium à 1 %, du sulfite de sodium saturé et du chlorure de sodium saturé, puis on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore les solvants pour obtenir un mélange brut des composés 7- et 8-hydroxy que l'on sépare par chromatographie sur une colonne de 300 g de silice avec de l'éther éthylique comme éluant, pour obtenir respectivement :

24 g de dérivé 3-THP-oxy de d,l-3-endo, 7$\frac{\xi}{\xi}$-dihydroxy-2-exo-méthoxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]nonane ; et

27 g de dérivé de type 3-THP-oxy de d,l-3-endo, 8$\frac{\xi}{\xi}$-dihydro-2-exo-méthoxy-carbonyl-bicyclo[4.3.0]nonane.

On traite une solution de 24 g de l'alcool 7$\frac{\xi}{\xi}$-hydroxy dans 30 ml de DMF anhydre avec 15,8 g de chlorure de diméthyl-tert-butyl-silyle et 8,85 g d'imidazole, puis on chauffe pendant 5 heures à 60°C, on refroidit à la température ordinaire, on dilue avec 90 ml d'eau, puis on extrait par l'éther éthylique.

On recueille les couches organiques, on lave à l'eau et on évapore à sec pour obtenir le dérivé de type 3-THP-oxy-7-DMtB-silyloxy du d,l-3-endo, 7$\frac{\xi}{\xi}$-dihydroxy-2-exo-méthoxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]nonane.

A une solution agitée de ce composé dans 220 ml de toluène anhydre, refroidie à -70°C, on ajoute une solution 1,4 M de DIBA dans le

toluène en 45 minutes, en maintenant la température entre -70°C et -60°C. On poursuit l'agitation pendant 2 heures et on détruit l'hydrure résiduel par addition d'alcool isopropylique 2M dans le toluène.

On réchauffe le mélange réactionnel à la température ordinaire et on ajoute successivement 60 ml d'une solution aqueuse à 30 % de phosphate monosodique et 50 g de sulfate disodique. Après filtration, on lave la phase organique à l'eau et on évapore sous vide pour obtenir le dérivé de type 3-THP-oxy-7-DMtB-silyloxy du d,l-3-endo-7ζ-dihydroxy-2-exo-formyl-bicyclo [4.3.0]nonane (p = 2 ; q = 1). Selon ce mode opératoire, avec le composé 8ζ-hydroxy, on obtient : le dérivé de type 3-THP-oxy-8-DMtB-silyloxy du d,l-3-endo, 8ζ-dihydroxy-2-exo-méthoxycarbonyl-bicyclo[4.3.0]nonane ; et le dérivé de type 3-THP-oxy-8-DMtB-silyloxy du d,l-3-endo, 8ζ-dihydroxy-2-exo-formyl-bicyclo[4.3.0]nonane.

Exemple 50

On ajoute une solution de 0,33 g de (2-oxo-heptyl)-phosphonate de diméthyle dans 5 ml de benzène anhydre à une suspension agitée d'hydrure de sodium (dispersion à 80 % dans l'huile minérale ; 43,5 mg) dans 10 ml de benzène anhydre. Après 1 heure, on ajoute 260 mg de N-bromosuccinimide, puis après 5 minutes, une solution de 0,4 g du dérivé de type 3-THP-oxy-8-DMtB-silyloxy du 3-endo-8ζ-dihydroxy-2-exo-formyl-bicyclo[4.3.0]nonane dans 5 ml de toluène.

On poursuit l'agitation pendant 15 minutes, puis on lave le mélange réactionnel avec une solution aqueuse à 15 % de phosphate monosodique, on sèche et on évapore sous vide pour obtenir le 2-exo[2'-bromo-3'-oxo-oct-1'-trans-ényl]-3-endo-THP-oxy-8ζ-DMtB-silyloxy-bicyclo[4.3.0]nonane (λ_{max} = 251 nm ; ε= 8 900).

Exemple 51

On ajoute une solution de 2,85 g de (3-phénoxy-2-oxo-propyl) phosphonate de diméthyle dans 10 ml de benzène à une suspension agitée d'hydrure de sodium (dispersion à 80 % dans l'huile minérale ; 0,33 g) dans 50 ml de benzène. On poursuit l'agitation pendant 45 minutes, puis on ajoute une solution de 3,82 g de 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7ζ-DMtB-silyloxy-bicyclo[4.3.0]nonane.Après 20 minutes, on lave la phase organique avec une solution aqueuse de phosphate de sodium à 20 % et de l'eau, on sèche, puis on évapore à sec pour obtenir après filtration sur 38 g de silice, avec comme éluant un mélange de benzène et d'éther éthylique, 3,97 g de 2-exo-[3'-oxo-4'-phénoxy-but-1'-trans-ényl]-3-endo-THP-oxy-7ζ-DMtB-silyloxy-bicyclo[4.3.0]nonane. Selon ce mode opératoire, avec du (5-cyclohexyl-2-

oxo-butyl)phosphonate de diméthyle, on obtient, à partir des aldéhydes de l'exemple 49 :

le 2-exo[3'-oxo-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-ényl]-3-endo-THP-oxy-7ξ-DMtB-silyloxy-bicyclo[4.3.0]nonane(λmax=228nm,ε= 9 300) et

le 2-exo[3'-oxo-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-ényl]-3-endo-THP-oxy-8ξ-DMtB-silyloxy-bicyclo[4.3.0]nonane(λmax=228,6nm;ε=9 450).

Exemple 52

On soumet les DMtB-silyloxy-cétones α-β-insaturées obtenues selon le mode opératoire des exemples 50 et 51 aux traitements suivants : (a) on réduit en les alcools allyliques, (b) on protège le nouveau radical hydroxy sous forme de l'éther tétrahydropyrannylique, puis (c) on élimine de façon sélective le groupe protecteur DMtB-silyloxy pour obtenir un alcool secondaire que (d) on oxyde en cétone ; enfin, après (e) élimination de tous les groupes protecteurs restants, (f) on sépare les alcools allyliques épimères par chromatographie liquide haute pression sur de la silice. Lorsqu'on travaille à l'échelle de 2×10^{-2} mole, on utilise le mode opératoire suivant :

a) Réduction : on ajoute 1×10^{-2} mole (0,32 g) de borohydrure de sodium à une solution agitée d'une DMtB-silyloxy-cétone α-β-insaturée (2×10^{-2} mole) dans 180 ml d'un mélange 1/1 de chlorure de méthylène et d'éthanol refroidie entre -10 et -15°C. Après 30 minutes, on détruit l'hydrure résiduel par addition de 10 ml d'acétone et de 25 ml d'une solution aqueuse saturée de phosphate monosodique. On chasse les solvants sous vide et on soumet le résidu à un partage entre l'eau et le chlorure de méthylène. On sépare la couche organique, on la sèche et on évapore à sec pour obtenir un mélange des dérivés de type silyloxy des 3'S, 3'R-alcools allyliques (2×10^{-2}mole).

b) Protection des alcools allyliques sous forme de dérivés de type THP-oxy : on traite le mélange brut des dérivés de type silyloxy des 3'S, 3'R-alcools allyliques (2×10^{-2} mole) avec 30 ml de chlorure de méthylène et on ajoute à la solution agitée 2 g de 2,3-dihydropyranne et 0,038 g d'acide p-toluènesulfonique. La réaction se termine après 2 heures et on l'arrête par addition de 0,5 ml de pyridine, puis on chasse les solvants par évaporation sous vide pour obtenir un mélange brut de type 3'S, 3'R-THP-oxy-silyloxy.

c) Désilylation : on traite une solution du produit obtenu ci-dessus dans 80 ml de THF anhydre pendant 12 heures à la température ordinaire avec 14 g de fluorure de tétrabutyl-ammonium anhydre. Après concentration sous vide à un faible volume, on absorbe le résidu sur 40 g de silice et on élue avec de l'éther éthylique pour obtenir les dérivés de type THP-oxy de 3'S,3'R-

alcools secondaires (environ 2 x 10^{-2} mole).

d) Oxydation : on ajoute successivement 6,5 g de dicyclohexylcarbodiimide, 1 ml de pyridine et 0,5 ml d'acide trifluoroacétique à une solution agitée des dérivés de type THP-oxy des 3'S, 3'R-alcools secondaires dans 60 ml d'un mélange 75/25 de benzène et de DMSO. Après 4,5 heures, on dilue le mélange réactionnel avec 100 ml de benzène et une solution de 3g d'acide oxalique dans l'eau. On sépare par filtration la dicyclohexyl-urée formée, on lave la couche organique jusqu'à neutralité, on sèche et on évapore à sec.

e, f) Dépyrannylisation et séparation chromatographique : on agite une solution des dérivés de type THP-oxy des 3'S, 3'R-cétones dans 30 ml de méthanol, à la température ordinaire, pendant 3 heures, avec 0,18 g d'acide p-toluènesulfonique ; après addition de 0,5 ml de pyridine, on évapore à sec. On dissout le résidu dans un mélange 80/20 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle et on injecte dans un appareil de chromatographie liquide haute pression pour obtenir les céto-alcools suivants :

1a 2-exo[2'bromo-3'S-hydroxy-oct-1'-trans-ényl]-3-endohydroxy-bicyclo[4.3.0] nonane-8-one

1a 2-exo[2'bromo-3'R-hydroxy-oct-1'-trans-ényl]-3-endo hydroxy-bicyclo [4.3.0]nonane-8-one

1a 2-exo[3'S-hydroxy-4'-phénoxy-but-1'-trans-ényl]-3-endo hydroxy-bicyclo [4.3.0]nonane-7-one

1a 2-exo[3'R-hydroxy-4'-phénoxy-but-1'-trans-ényl]-3-endo hydroxy-bicyclo [4.3.0]nonane-7-one

1a 2-exo[3'S-hydroxy-5-cyclohexyl-pent-1'-trans-ényl]-3-endo hydroxy-bicyclo [4.3.0]nonane-7-one

1a 2-exo[3'R-hydroxy-5-cyclohexyl-pent-1'-trans-ényl]-3-endo hydroxy-bicyclo [4.3.0]nonane-7-one

1a 2-exo[3'S-hydroxy-5-cyclohexyl-pent-1'-trans-ényl]-3-endo hydroxy-bicyclo [4.3.0]nonane-8-one, et

1a 2-exo[3'R-hydroxy-5-cyclohexyl-pent-1'-trans-ényl]-3-endo hydroxy-bicyclo [4.3.0]nonane-8-one.

Exemple 53

Sous atmosphère d'azote, on agite pendant 4 heures à 65°C une suspension d'hydrure de sodium (dispersion à 80 % dans l'huile minérale) (2,1 g) dans 70 ml de DMSO anhydre. Après refroidissement entre 25 et 30°C, on ajoute 13 g de bromure de 4-carboxy-butyl-triphényl-phosphonium anhydre pour obtenir une solution rouge foncé de l'ylure.

Après addition d'une solution de 1,79 g de 2-exo[2'-bromo-3'S-

hydroxy-oct-1'-trans-ényl]-3-endo-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-8-one dans 6 ml de DMSO anhydre, on agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à 28°C puis pendant 4 heures à 40°C ; on refroidit ensuite à la température ordinaire, on dilue avec 80 ml d'eau, on acidifie à pH 4,5 par addition d'acide sulfurique 4N et on extrait par quatre portions de 50 ml, puis deux portions de 25 ml d'éther éthylique. On rejette la couche aqueuse, on combine les phases organiques, on lave à l'eau (on rejette le liquide de lavage), puis avec cinq portions de 10 ml d'hydroxyde de sodium 1 N et de l'eau jusqu'à neutralité. On acidifie à pH 5 les extraits alcalins combinés et on extrait par l'éther éthylique pour obtenir l'acide 5(Z,E)-11α, 15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a, 9b-diméthylène-prostacycla-5-ène-13-ynoïque (mélange des isomères 5c et 5t).

On obtient les isomères géométriques individuels par séparation par chromatographie sur de la silice acide (40 g par gramme d'acide) avec du cyclohexane et de l'acétate d'éthyle comme éluants.

Exemple 54

Sous atmosphère d'azote, on ajoute à une solution agitée de 3,36 g de tert-butylate de potassium fraîchement sublimé dans 36 ml de DMSO anhydre, 6,5 g de bromure de 4-carboxy-butyl-triphényl-phosphonium pour obtenir une solution rouge foncé de l'ylure. Après addition d'une solution de 0,8 g de 2-exo[3'R-hydroxy-4'-phénoxy-but-1'-trans-ényl]-3-endo-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-7-one dans 3 ml de DMSO anhydre, on agite le mélange réactionnel pendant 5 heures à 42°C, on le refroidit, on le dilue avec 50 ml d'eau, on acidifie à pH 5 et on extrait avec quatre portions de 10 ml d'éther éthylique. On rejette la phase aqueuse et on lave les extraits éthérés combinés avec 10 ml d'eau que l'on rejette, puis avec quatre portions de 6 ml d'hydroxyde de sodium 0,5 N et de l'eau jusqu'à neutralité. On acidifie à pH 5 les extraits alcalins combinés et on extrait par l'éther éthylique. On sèche les phases organiques combinées et on les évapore à sec pour obtenir l'acide 5(Z,E), 13t-11α,15R-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-16-phénoxy-17,18,19,20-tétranor-prostacycla-5,13-diénoïque sous forme d'un mélange des isomères géométriques 5c et 5t.

On obtient les isomères géométriques individuels par séparation chromatographique sur de la silice acide (40 g par gramme d'acide) avec du cyclohexane et de l'acétate d'éthyle comme éluants.

Exemple 55

Avec les céto-alcools de l'exemple 51, on prépare les acides prostacycliques suivants selon le mode opératoire des exemples 53 et 54 :

1'acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-prostacycla-5-ène-13-ynoïque ;

1'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-7a-homo-diméthylène-16-phénoxy-17,18,19,20-tétranor-prostacycla-5,13-diénoïque ;

1'acide 5c,13t,11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque ;

1'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-17-cyclohexyl-18-19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque ;

1'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-prostacycla-5-ène-13-ynoïque ;

1'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-16-phénoxy-17,18,19,20-tétranor-prostacycla-5,13-diénoïque ;

1'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque, et

1'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque.

Exemple 56

Selon le mode opératoire de 1'exemple 46, on transforme 30 g de 2-acétoxyperhydroazulène-6-one également appelée acétate de 3-endo-hydroxy-bicyclo[5.3.0]décane-8-one (obtenu comme indiqué par D.K.Banerjee et coll. dans Indian J. Chem. 10, 1, 1972) en 1'éthylènedioxyde correspondant (29,1 g). On saponifie ce composé par traitement avec du carbonate de potassium à 2 % dans le méthanol aqueux pour obtenir le 3-endo-hydroxy-bicyclo[4.3.0]décane-8-one-8,8-éthylènedioxyde que 1'on oxyde selon le mode opératoire de 1'exemple 47 et qu'on traite par le carbonate de diméthyle (voir le mode opératoire de 1'exemple 47) pour obtenir 21,2 g de d,l-bicyclo[5.3.0]décane-3,8-dione-2-méthoxycarbonyl-8,8-éthylènedioxyde (λ_{max} = 254 nm ;ε = 7 000).

Exemple 57

On réduit, selon le mode opératoire suivant, les bicyclo-β-céto-ester-éthylènedioxydes obtenus dans les exemples 47, 48 et 56 :

On ajoute par portions 0,9 g de borohydrure de sodium à une solution agitée des bicyclo-β-céto-ester-éthylènedioxydes (2,5 x 10^{-2} mole) dans 150 ml d'un mélange 1/1 de chlorure de méthylène et d'éthanol, refroidie à 20°C. Après 30 minutes d'agitation à -20°C, on détruit l'hydrure résiduel par addition de 12 ml d'acétone. On réchauffe le mélange réactionnel à la température ordinaire et on le traite avec une solution aqueuse à 20 % de phosphate monopotassique et, après élimination des solvants et dilution avec 20 ml d'eau, on extrait par le chlorure de méthylène. On combine les

phases organique, on lave à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche et on évapore à sec. On équilibre le résidu par traitement avec 20 ml de méthanol absolu et 0,54 g de méthylate de sodium pendant 12 heures à la température ordinaire ; on ajoute 0,59 g d'acide acétique, puis on évapore les solvants et on extrait par le chlorure de méthylène pour obtenir environ 0,22 x 10^{-2} mole des bicyclo-β-hydroxyester-éthylènedioxydes suivants :

le dl-3-endo hydroxy-bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-2-exo méthoxycarbonyl-6,6-éthylènedioxyde ;

le dl-3-endo hydroxy-bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-4-exo méthoxycarbonyl-6,6-éthylènedioxyde ou : dl-3-endo hydroxy-bicyclo[3.2.0]heptane 7-one-2-exo méthoxycarbonyl-7,7-éthylènedioxyde ;

le dl-3-endo hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-2-exo méthoxycarbonyl-7,7-éthylènedioxyde,

le dl-3-endo hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-2-exo méthoxycarbonyl-8,8-éthylènedioxyde, et

le dl-3-endo hydroxy-bicyclo[5.3.0]décane-8-one-2-exo méthoxycarbonyl-8,8-éthylènedioxyde.

Ensuite, on fait réagir une solution de 2 x 10^{-2} mole de chacun de ces composés dans 25 ml de chlorure de méthylène anhydre avec 2 g de 2,3-dihydropyranne et 38 mg (2 x 10^{-4} mole) d'acide p-toluènesulfonique pendant 2 heures à la température ordinaire. On arrête la réaction par addition de 0,1 ml de pyridine et on évapore le mélange à sec sous vide pour obtenir les dérivés de type 3-THP-oxy correspondants que l'on utilise sans purification ultérieure.

Exemple 58

On réduit les composés de type 3-endo-hydroxy-2-exo-méthoxycarbonyl et les dérivés de type 3-THP-oxy correspondants, obtenus selon le mode opératoire de l'exemple 57, pour obtenir les dérivés 2-exo-hydroxyméthyl correspondants selon le mode opératoire suivant : on ajoute goutte à goutte une solution de 2 x 10^{-2} mole du β-céto-ester (sous la forme de l'alcool ou du dérivé de type 3-THP-oxy) dans 25 ml d'éther éthylique anhydre à une suspension agitée de 0,4 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 50 ml d'éther éthylique anhydre. Après encore 30 minutes d'agitation, on détruit l'hydrure résiduel par addition de 5 ml d'acétone et d'éther éthylique saturé d'eau. On ajoute 12 g de sulfate de magnésium anhydre, puis on filtre la phase organique et on évapore à sec.

On obtient ainsi les composés de type 3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxyméthyl suivants :

le bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde

le bicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde

le bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde

le bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-8,8-éthylènedioxyde, et

le bicyclo[5.3.0]décane-8-one-8,8-éthylènedioxyde

et leurs dérivés de type 3-endo-THP-oxy, sous la forme racémique ou optiquement active (nat,ent) lorsqu'on utilise dans la réduction une matière optiquement active obtenue selon le dédoublement optique décrit ci-après.

Exemple 59

Pour obtenir la cétone libre, on traite une solution de 5g (2×10^{-2} mole) de 3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxyméthyl-bicyclo[3.5.0]décane-8-one-8,8-éthylènedioxyde dans 20 ml de méthanol et 2 ml d'eau, avec 0,3 g d'acide p-toluènesulfonique, pendant 2 heures à la température de reflux. On évapore les solvants sous vide et on filtre le résidu sur une colonne courte de silice.

Selon le mode opératoire de l'exemple 54, on fait réagir une solution de 4,7 g de la 3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxyméthyl-bicyclo[5.3.0] décane-8-one ainsi obtenue dans 17 ml de DMSO anhydre avec l'ylure formé à partir de 27 g de tert-butylate de potassium, 280 ml de DMSO et du bromure de 3-carboxy-propyl-phosphonium, pendant 5 heures à 40°C. On dilue le mélange réactionnel avec 300 ml d'eau et on extrait avec un mélange 80/20 d'éther éthylique et de benzène pour éliminer le triphénylphosphoxyde. On rejette les extraits et on acidifie les phases alcalines à pH 5, puis on extrait avec huit portions de 200 ml d'éther éthylique et cinq portions de 100 ml d'un mélange 3/1 d'éther éthylique et d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits organiques combinés, on concentre sous un faible volume (100 ml), on traite avec du diazométhane dans de l'éther pour obtenir l'ester méthylique, puis on évapore à sec.

On chromatographie le produit brut sur 100 g de silice (avec de l'acétate d'éthyle comme éluant) pour obtenir 4,1 g de 5(Z,E)-ω(20 → 12) octanor-12β-hydroxyméthyl-11α-hydroxy-9a-désoxy-9a,9b-7a-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5-énoate de méthyle.

On traite ce composé dans 12 ml de DMF anhydre avec 2,2 g de chlorure de diméthyl-tert-butyl-silyle et 1,55 g d'imidazole à 15°C pendant 24 heures, puis on dilue avec 24 ml d'eau et on extrait par l'éther éthylique puis on purifie par chromatographie sur 25 g de silice avec comme éluant un mélange de cyclohexane et d'éther éthylique, pour obtenir 4,31 g (80 %) du dérivé de type 12β-DMtB-silyloxyméthyle.

On traite avec 10 ml de pyridine et 5 ml d'anhydride acétique à la température ordinaire pendant 12 heures, puis on hydrolyse avec du méthanol aqueux et de l'acide p-toluènesulfonique pour obtenir le 11-acétate de 5(Z,E)-ω(20 → 12)octanor-12β-hydroxyméthyl-11α-hydroxy-9a-désoxy-9a,9b, 7a-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5-énoate de méthyle. Par chromatographie préparative (avec un appareil de chromatographie liquide haute pression en détectant l'indice de réfraction) sur de la silice traitée avec 3 % de nitrate d'argent (avec comme éluant un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle), on obtient les isomères géométriques individuels 5c et 5t. De façon semblable, on prépare le 11-acétate de 5(Z,E)-ω (20 → 12)octanor-12β-hydroxyméthyl-11α-hydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5-énoate de méthyle et les isomères géométriques 5c et 5t individuels lorsqu'on utilise le 2-exo-méthoxycarbonyl-3-endo-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde au lieu du dérivé de perhydroazulène correspondant et le bromure de 4-carboxy-butyl-phosphonium au lieu du bromure de 3-carboxy-propyl-phosphonium.

Exemple 60

A partir des composés de type 2-exo-hydroxyméthyl-THP-oxy de l'exemple 58 et de type 12β-hydroxyméthyl-11-acétate de l'exemple 59, on obtient les aldéhydes correspondants selon le mode d'oxydation suivant. On ajoute successivement 0,64 g de dicyclohexylcarbodiimide, 0,1 ml de pyridine et 0,05 ml d'acide trifluoroacétique à une solution agitée du composé hydroxyméthylique (2×10^{-3} mole) dans 6 ml d'un mélange 75/25 de benzène et de DMSO. Après 4,5 heures, on dilue le mélange réactionnel avec 20 ml de benzène et 10 ml d'eau et on agite encore pendant 30 minutes. On sépare la dicyclohexyl-urée par filtration et on lave la couche organique avec de l'eau jusqu'à neutralité, puis on concentre à 10 ml pour obtenir une solution des aldéhydes suivants dans le benzène anhydre :

le 3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde

le 3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde

le 3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde

le 3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-8,8-éthylènedioxyde

le 3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyclo[5.3.0]décane-8-one-8,8-éthylènedioxyde

le 11-acétate de ω(20 → 12)octanor-12β-formyl-11α-hydroxy-9a-désoxy-9a,9b-7-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5-énoate de méthyle (5(Z,E);5c;5t), et le 11-acétate de ω(20 → 12)octanor-12β-formyl-11α-hydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5-énoate de méthyle (5(Z,E);5c,5t).

On utilise ces composés dans les réactions de Wittig-Horner suivantes, sans purification ultérieure.

Exemple 61

On ajoute goutte à goutte une solution de 0,49 g de (2-oxo-heptyl)phosphonate de diméthyle dans 6 ml de benzène à une suspension agitée d'hydrure de sodium (dispersion à 80 % dans l'huile minérale ; 66 mg ; $2,2 \times 10^{-3}$ mole) dans 15 ml de benzène. Après encore 45 minutes d'agitation, on ajoute une solution de 2×10^{-3} mole de 11-acétate de 5t-ω(20 → 12) octanor-12β-formyl-11α-hydroxy-9a-désoxy-9a,9b,7a-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5-énoate de méthyle dans 10 ml de benzène. Après encore 1 heure, on arrête la réaction par addition d'une solution de 132 mg d'acide acétique dans 5 ml de benzène ; on lave la phase organique à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche et on évapore à sec.

On absorbe le résidu (1,2 g) sur 10 g de silice, puis on élue avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 0,76 g du 11-acétate de 5t,13t-11α-hydroxy-15-oxo-9a-désoxy-9a,9b,7a-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle (λ_{max} = 228 nm ; ε = 9 800).

On obtient les cétones α,β-insaturées suivantes lorsqu'on utilise, dans le mode opératoire ci-dessus, les autres aldéhydes de l'exemple 60 :

le 11-acétate de 5c,13t-11α-hydroxy-15-oxo-9a-désoxy-9a,9b,7a-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle (λmax 228 nm,ε = 9 900) et le mélange des isomères 5(Z,E)

le 11-acétate de 5t,13t-11α-hydroxy-15-oxo-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle (λmax 229 nm,ε = 10 000) et ses isomères 5t et 5(Z,E)

et les dérivés de type 2-exo[3'-oxo-oct-1'-trans-ényl]3-endo-hydroxy-THP-oxy de :

bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde

bicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde

bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde

bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-8,8-éthylènedioxyde, et

bicyclo[5.3.0]décane-8-one-8,8-éthylènedioxyde.

Exemple 62

On reprend le mode opératoire de l'exemple 61 avec différents phosphonates de diméthyle pour préparer les cétones α,β-insaturées suivantes :

a) par réaction de 2 x 10^{-3} mole de 3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyclo [3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde et de 0,54 g de (2-oxo-3 (S,R)-fluoro-heptyl)phosphonate de diméthyle, on obtient 0,72 g de 3-endo-THP-oxy-2-exo[3'-oxo-4'(R,S)-fluoro-oct-1'-trans-ényl]bicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde (λ_{max}: 229 nm ;ε = 9 900 ;$[\alpha]_D$ = +98° ($CHCl_3$) ;

b) par réaction de 2 x 10^{-3} mole d'heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde-aldéhyde avec le (2-oxo-octyl)phosphonate de diméthyle, on obtient le 3-endo-THP-oxy-2-exo[3'-oxo-non-1'-trans-ényl]bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde (λ_{max} = 228 nm ; ε = 9 300).

c) par réaction de 1'heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde-aldéhyde avec 0,565 g de (2-oxo-4-phényl-butyl)phosphonate de diméthyle, on obtient le 3-endo-THP-oxy-2-exo[3'-oxo-5'-phényl-pent-1'-trans-ényl]bicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde ;

d) par réaction du nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde avec 0,52 g de (2-oxo-3S-méthylheptyl)phosphonate de diméthyle ou de (2-oxo-3R-méthylheptyl)phosphonate de diméthyle, on obtient respectivement :
le 3-endo-THP-oxy-2-exo[3'-oxo-4'S-méthyl-oct-1'-trans-ényl]bicyclo[4.3.0] nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde et le
3-endo-THP-oxy-2-exo[3'-oxo-4'R-méthyl-oct-1'-trans-ényl]bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde.

Exemple 63

On ajoute 0,8 g de bromhydrate-perbromure de pyridine (C_5H_5N, HBr,Br_2) à une solution agitée de 3-endo-THP-oxy-2-exo-[3'-oxo-4'(R,S)-fluoro-oct-1'-trans-ényl]bicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde dans 15 ml de pyridine anhydre.Après 4 heures d'agitation à la température ordinaire, on sépare le précipité par filtration et on soumet l'éluat organique à un partage entre de la glace, de l'acide sulfurique 2N et de l'acétate d'éthyle. On lave la couche organique avec de l'acide sulfurique 0,5 N refroidi, de l'eau salée, du carbonate de sodium à 1 % et de l'eau, jusqu'à neutralité, pour obtenir 0,71 g de composé de type 2'-bromo-4'(R,S)-fluoro qui est un mélange des deux dérivés diastéréo-isomères 4'S et 4'R. Par chromatographie liquide haute pression sur silice avec un mélange 85/15 de chlorure de méthylène et d'éther éthylique on obtient les isomères individuels :

0,22 g de 3-endo-THP-oxy-2-exo[2'-bromo-3'-oxo-4'R-fluoro-oct-1'-trans-énylbicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde (λ_{max} = 250 nm ; ε= 9 830) et

0,19 g de l'isomère 4'S-fluoro (λ_{max} = 251 nm ; ε= 9 750).

On reprend le mode opératoire ci-dessus avec des cétones α,β-insaturées différentes pour obtenir les composés suivants :

le 3-endo-THP-oxy-2-exo[2'-bromo-3'-oxo-non-1'-trans-ényl]bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde et le

3-endo-THP-oxy-2-exo[2'-bromo-3'-oxo-oct-1'-trans-ényl]bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde.

Exemple 64

On ajoute 5 ml d'une solution d'iodure de méthyl-magnésium à 5 % dans l'éther à une solution agitée de 0,4 g de 5t,13t-11α-hydroxy-15-oxo-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle dans 12 ml d'un mélange 2/1 d'éther éthylique et de toluène, refroidie à -30°C. Après 4 heures d'agitation, on réchauffe le mélange réactionnel à 0°C et on détruit le réactif résiduel par addition de chlorure d'ammonium aqueux à 20 %. On sépare la couche organique, on la lave à l'eau, on sèche et, après addition de 0,1 ml de pyridine, on évapore à sec. On dissout le résidu dans 10 ml de méthanol anhydre et on agite avec 0,1 g de carbonate de potassium anhydre pendant 2 heures. On filtre la solution, on évapore sous vide et on soumet la matière brute obtenue à un partage entre de l'acétate d'éthyle et du phosphate monosodique à 20 %. Après traitement habituel, on concentre la couche organique sous un faible volume ; on absorbe le résidu sur 20g de silice. On élue avec un mélange 80/20 d'éther éthylique et d'éther isopropylique pour obtenir 0,1 g de 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-15-méthyl-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et 0,085 g de l'isomère 15R.

Selon ce mode opératoire on obtient également le 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-15-méthyl-9a-désoxy-9a,9b,7a-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et son épimère 15R.

Pour obtenir les acides libres, on chauffe à reflux une solution des esters méthyliques dans un mélange 80/20 de méthanol et d'eau, en présence de 2 % de carbonate de potassium. On évapore le solvant sous vide et on soumet le résidu à un partage entre l'éther éthylique et l'eau. On extrait à nouveau les couches organiques avec du carbonate de potassium à 0,5 % et on les rejette. On acidifie les phases alcalines combinées à pH 6

et on les extrait par l'éther éthylique. On lave les phases organiques combinées, on les sèche sur sulfate de magnésium et on évapore à sec pour obtenir les acides libres.

Exemple 65

On reprend le mode opératoire de l'exemple 64 avec du bromure d'éthynyl-magnésium, du bromure de vinyl-magnésium et du bromure d'éthyl-magnésium au lieu de l'iodure de méthyl-magnésium pour obtenir les acides 15-éthynyl-, 15-vinyl- et 15-éthyl-prostacycladiénoïques correspondants.

Exemple 66

A partir des cétones α,β-insaturées des exemples 61, 62 et 63, on obtient des alcools allyliques secondaires selon le mode opératoire suivant : on ajoute goutte à goutte en 30 minutes une solution de cétone α,β-insaturée (2×10^{-3} mole) dans 20 ml d'éther éthylique anhydre, à une solution agitée de 48 ml de borohydrure de zinc 0,25 M dans l'éther éthylique anhydre. Après encore 2 heures d'agitation, on détruit l'hydrure résiduel par addition de chlorure de sodium saturé. On sépare la couche organique, on lave jusqu'à neutralité, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On effectue une chromatographie préparative avec un appareil de chromatographie liquide haute pression sur de la silice avec comme éluant un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle, pour obtenir les composés suivants :

le 11-acétate de 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b,7a-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et ses isomères 5(Z,E) et 5t,

le 11-acétate de 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et ses isomères géométriques 5(Z,E) et 5c,

les dérivés de type 2-exo[3'S-hydroxy-oct-1'-trans-ényl]3-endo-THP-oxy de :

bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde,

bicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde,

bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde,

bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-8,8-éthylènedioxyde,

et les dérivés de type 3-endo-THP-oxy de :

2-exo[2'bromo-3'S-hydroxy-4'R-fluoro-oct-1'-trans-ényl]bicyclo[3.2.0] heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde,

2-exo[2'bromo-3'S-hydroxy-4'S-fluoro-oct-1'-trans-ényl]bicyclo[3.2.0] heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde,

2-exo[2'bromo-3'S-hydroxy-non-1'-trans-ényl]bicyclo[3.2.0]heptane-6-

one-6,6-éthylènedioxyde,
2-exo[3'S-hydroxy-non-1'-trans-énYl]bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde,
2-exo[3'S-hydroxy-5'-phényl-pent-1'-trans-énYl]bicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde,
2-exo [2'bromo-3'S-hydroxy-oct-1'-trans-énYl]bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde,
2-exo[3'S-hydroxy-4'S-méthyl-oct-1'-trans-énYl]bicyclo[4.3.0]nonane-7-one 7,7-éthylènedioxyde,
2-exo[3'S-hydroxy-4'R-méthyl-oct-1'-trans-énYl]bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde.

Le 11-acétate de 5c,13t-11α,15R-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b,7a-homo-triméthylène-2-nor-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et ses isomères géométriques 5(Z,E) et 5t.

Le 11-acétate de 5t,13t-11α,15R-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle et ses isomères géométriques 5(Z,E) et 5c.

Les dérivés de type 2-exo 3'R-hydroxy-oct-1'-trans-énYl 3-endo-THP-oxyde :
bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde,
bicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde
bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde,
bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-8,8-éthylènedioxyde,
et les dérivés de type 3-endo-THP-oxy de :
2-exo[2'bromo-3'R-hydroxy-4'R-fluoro-oct-1'-trans-énYl]bicyclo[3.2.0] heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde,
2-exo[2'bromo-3'R-hydroxy-4'S-fluoro-oct-1'-trans-énYl]bicyclo[3.2.0] heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde,
2-exo[2'bromo-3'R-hydroxy-non-1'-trans-énYl]bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde,
2-exo[3'R-hydroxy-non-1'-trans-énYl]bicyclo[3.2.0]heptane-6-one-6,6-éthylènedioxyde,
2-exo[3'R-hydroxy-5'-phényl-pent-1'-trans-énYl]bicyclo[3.2.0]heptane-7-one-7,7-éthylènedioxyde,
2-exo[2'bromo-3'R-hydroxy-oct-1'-trans-énYl]bicyclo[4.3.0]nonane-7-one 7,7-éthylènedioxyde,
2-exo[3'R-hydroxy-4'S-méthyl-oct-1'-trans-énYl]bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde, et
2-exo[3'R-hydroxy-4'R-méthyl-oct-1'-trans-énYl]bicyclo[4.3.0]nonane-7-one-7,7-éthylènedioxyde.

Exemple 67

On transforme les 11-acétates de prostacycladiénoate de méthyle en les 11-hydroxy-esters méthyliques correspondants par transestérification dans le méthanol anhydre avec 0,5 équivalent molaire de carbonate de potassium et en les 11-hydroxy-acides libres correspondants par traitement avec du carbonate de potassium dans du méthanol aqueux à 80 %.

Exemple 68

On transforme tous les bicyclo-THP-oxy-éthylènedioxydes obtenus selon le mode opératoire de l'exemple 66 en les acides prostacyclénoïques correspondants selon le mode opératoire suivant :

On porte à reflux une solution de 1 x 10^{-3} mole de bicyclo-THP-oxy-éthylènedioxyde dans 15 ml d'acétone avec 10 ml d'acide oxalique aqueux 1 N pendant 8 heures. On évapore l'acétone sous vide et on extrait la phase aqueuse par l'éther éthylique. On traite de façon habituelle les extraits combinés et on les évapore à sec pour obtenir environ 0,6 - 1 x 10^{-3} mole de l'hydroxy-cétone. On ajoute une solution de ce composé dans 2 ml de DMSO anhydre à une solution de l'ylure obtenu de la façon suivante : sous atmosphère d'azote, on ajoute 1,35 g de tert-butylate de potassium à 15 ml de DMSO anhydre, puis on ajoute 2,6 g de bromure de 4-carboxy-butyl-triphényl-phosphonium pour obtenir une solution rouge foncé de l'ylure. Après addition de la cétone, on chauffe le mélange réactionnel entre 40 et 42°C pendant 6 heures, on refroidit, on dilue avec 20 ml d'eau, on acidifie à pH 5,1 et on extrait par cinq portions de 25 ml d'éther éthylique.

On rejette la phase aqueuse et on recueille les extraits organiques, on les lave avec 5 ml d'eau que l'on rejette et on extrait avec six portions de 6 ml d'hydroxyle de sodium 0,5 N et de l'eau jusqu'à neutralité. On combine les extraits alcalins, on les acidifie à pH 5 et on extrait par l'éther éthylique. On lave les extraits organiques combinés avec 2 ml d'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec pour obtenir un mélange des acides 5Z et 5E.

On obtient les isomères géométriques individuels par séparation chromatographique de la silice acide (dépourvue d'ions ferreux et ferriques) avec comme éluant un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (on utilise 30 g de silice par portion de 0,2 g de l'acide).

On prépare ainsi les composés suivants :

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-nor-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-nor-méthylène-20-méthyl-

prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-nor-méthylène-20-méthyl-prostacycla-5-ène-13-ynoïque

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-7a-nor-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-7a-nor-méthylène-16S-fluoro-prostacycla-5-ène-13-ynoïque

l'acide 5t-11α,15S - dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-7a-nor-méthylène-16R-fluoro-prostacycla-5-ène-13-ynoïque

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-7a-nor-méthylène-17-phényl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-16S-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-16R-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5-ène-13-ynoïque

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-nor-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5c, 13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-nor-méthylène-20-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5c-11α,15S - dihydroxy-9a-désoxy-9a-nor-méthylène-20-méthyl-prostacycla-5-ène-13-ynoïque

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-7a-nor-méthylène-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,9b-diméthylène-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-7a-nor-méthylène-16S-fluoro-prostacycla-5-ène-13-ynoïque

l'acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-7a-nor-méthylène-16R-fluoro-prostacycla-5-ène-13-ynoïque

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a-méthylène-7a-nor-méthylène-17-phényl-18,19,20-trinor-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-16S-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5c,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-16R-méthyl-prostacycla-5,13-diénoïque

l'acide 5c-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-prostacycla-5-ène-13-ynoïque et leurs isomères 15R.

Exemple 69

On ajoute successivement 0,32 g de dicyclohexylcarbodiimide, 0,044 ml de pyridine et 0,022 ml d'acide trifluoroacétique à une solution agitée de 0,39 g de 5t,13t-11α,15S-dihydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-15-méthyl-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle dans 6 ml d'un mélange 75/25 de benzène et de diméthylsulfoxyde. Après 5 heures, on dilue le mélange réactionnel avec 20 ml de benzène et 1,2 g d'acide oxalique dans 10 ml d'eau. On poursuit l'agitation pendant 20 minutes, on filtre le mélange et on lave la phase organique jusqu'à neutralité, on la sèche, puis finalement on l'évapore à sec.

On purifie par chromatographie sur 4g de silice avec de l'éther éthylique comme éluant pour obtenir 0,26 g de 5t,13t-11-oxo-15S-hydroxy-9a-désoxy-9a,7a-homo-diméthylène-15-méthyl-prostacycla-5,13-diénoate de méthyle que l'on hydrolyse avec du carbonate de potassium aqueux à 2 % pour obtenir l'acide libre.

Exemple 70

On ajoute par portions 2,5 g de borohydrure de sodium à une solution agitée de 11,42 g de bicyclo[4.3.0]nonane-7-ène-3-one dans 80 ml d'éthanol. Après encore 2 heures d'agitation, on ajoute 5 ml d'acide acétique et on évapore le mélange à sec. On soumet le résidu à un partage entre de l'eau et du chlorure de méthylène et on évapore la couche organique à sec. On chauffe une solution du 3-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-7-ène (11 g) obtenu dans du DMF anhydre, successivement avec 15,6 g de chlorure de diméthyl-tert-butyl-silyle et 10,85 g d'imidazole, on chauffe à 60°C pendant 6 heures, on refroidit et on dilue avec 66 ml d'eau. On extrait à fond par l'éther éthylique et on traite de façon habituelle pour obtenir 19,1 g du dérivé de type 3-DMtB-silyloxy du 3-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-7-ène. On traite une solution de ce composé dans 100 ml de THF, refroidie à 0°C et agitée sous atmosphère d'azote, avec une solution 1 M de BH_3 dans 75 ml de THF. On maintient la température à 25°C pendant 2 heures, puis on ajoute 25 ml d'hydroxyde de sodium 1 N et 25 ml de peroxyde d'hydrogène à 30 %. On chauffe le mélange à 60°C pendant 2 heures, on refroidit et on dilue avec

400 ml de benzène. On lave la couche organique avec du carbonate de sodium à 1 %, du sulfite de sodium saturé et du chlorure de sodium saturé, on sèche et on évapore à sec pour obtenir 20,3 g de dérivé de type 3-DMtB-silyloxy du 7(8)}-3-dihydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane brut. On traite une solution de l'alcool obtenu dans 150 ml d'un mélange 75/25 de benzène et de DMSO, successivement avec 16 g de dicyclohexylcarbodiimide, 2 ml de pyridine et 1 ml d'acide trifluoroacétique en agitant. Après 5 heures, on dilue le mélange avec 400 ml de benzène, 50 ml d'eau et une solution de 6 g d'acide oxalique dans 75 ml d'eau, puis on filtre après 30 minutes additionnelles d'agitation. On lave la phase organique à l'eau jusqu'à neutralité pour obtenir 18,25 g du dérivé de type DMtB-silyloxy de la 3-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-7(8)-one que l'on dissout dans 60 ml de méthanol et qu'on traite avec 1,8 g d'acide p-toluènesulfonique. Après 12 heures, on traite le mélange avec 1,95 ml de pyridine et on évapore à sec. On filtre le résidu sur silice avec un mélange d'éther éthylique et d'acétate d'éthyle comme éluant pour obtenir 10 g de 3-hydroxy-bicyclo [4.3.0]nonane-7(8)-one.

On porte à reflux une solution de ce composé dans 50 ml de benzène en présence de 5,2 g d'éthylèneglycol anhydre et de 0,62 g d'acide p-toluènesulfonique en éliminant l'eau formée lors de la réaction. Après 14 heures, on ajoute 2 ml de pyridine et on refroidit la phase organique, on la lave à l'eau, avec du carbonate de sodium à 2 % et du chlorure de sodium saturé jusqu'à neutralité. On évapore les solvants pour obtenir le 3-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-7(8)-one-7,7(8,8)-éthylènedioxyde.

Exemple 71

On saponifie 4,5 g de d,l-2-exo-méthoxycarbonyl-3-endo-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-8,8-diéthylènedioxyde pour obtenir 4,2 g de l'acide libre.

A une solution de 4,2 g de l'acide libre dans 120 ml d'acétonitrile on ajoute 2,3 g de d(+)-éphédrine ; après 4 heures à la température ordinaire, 2,8 g de sel cristallisent et on obtient, après une nouvelle cristallisation dans l'acétonitrile, 2,15 g du sel de d(+)-éphédrinium de l'acide (+)bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-8,8-éthylènedioxyde-3-endo-hydroxy-2-exo-carboxylique. On combine toutes les liqueurs aqueuses et on les évapore à sec ; on dissout le résidu dans l'eau et on traite avec de l'hydroxyde de sodium 1N jusqu'à pH alcalin (12-13). On recueille la d(+)-éphédrine par extraction par l'éther, puis on acidifie la solution alcaline aqueuse à pH 5, on extrait par l'acétate d'éthyle et on évapore à sec les couches

organiques combinées. On dilue le résidu dans l'acétonitrile et on répète l'opération avec la l(-)-éphédrine pour obtenir le sel de l(-)-éphédrinium de l'acide (-)bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-8,8-éthylènedioxyde-3-endo-hydroxy-2-exo-carboxylique. On dissout séparément les sels dans un mélange d'eau et d'hydroxyde de sodium ; on recueille la base optiquement active par extraction par l'éther éthylique, on acidifie la phase alcaline aqueuse à un pH de 5-5,1 et on extrait par l'acétate d'éthyle pour obtenir l'acide (+)bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-8,8-éthylènedioxyde-3-endo-hydroxy-2-exo-carboxylique et l'acide (-)bicyclo[4.3.0]nonane-8-one-8,8-éthylènedioxyde-3-endo-hydroxy-2-exo-carboxylique que l'on transforme en ester méthylique par traitement par le diazométhane.

Exemple 72

On porte à reflux, avec 20 ml d'acide sulfurique 2N, pendant 4 heures, une solution de 26 g de d,l-3-endo-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-2-exo-méthoxycarbonyl-7-one-7,7-éthylènedioxyde dans 100 ml d'acétone.

On évapore l'acétone sous vide et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. On lave les extraits organiques combinés jusqu'à neutralité, on sèche et on évapore pour obtenir 21,2 g de d,l-3-endo-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-2-exo-méthoxycarbonyl-7-one. A une solution de la cétone dans 250 ml d'acétonitrile anhydre, on ajoute 12,1 g de d-l-phényl-l-éthyl-amine et on chasse lentement le solvant par distillation pour recueillir un volume de 50 ml en 30 minutes. On refroidit lentement le mélange à la température ordinaire, puis on recueille par filtration 12,12 g de produit de type (+)-3-endo-hydroxy-7,7-(1'-phényl-1'-éthylidène-imino)-2-exo-méthoxycarbonyle. On concentre à nouveau les liqueurs mères pour obtenir 6 g de racémique. Après une nouvelle concentration à 80 ml, on obtient 11,42 g de composé de type (-)-3-endo-hydroxy-7,7(1'-phényl-1'-éthylidène-imino)-2-exo-méthoxycarbonyle.

On clive séparément les deux bases de Schiff avec 200 ml d'un mélange 80/20 de méthanol et d'acide sulfurique 2N à la température de reflux pendant 2 heures. On évapore le solvant sous vide et après extraction par l'acétate d'éthyle, on lave les phases organiques combinées, on les sèche et on les évapore sous vide pour obtenir respectivement 8,1 g de (+)-3-endo-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-2-exo-méthoxycarbonyl-7-one et 7,2 g de (-)-3-endo-hydroxy-bicyclo[4.3.0]nonane-2-exo-méthoxycarbonyl-7-one.

Selon ce mode opératoire, on effectue le dédoublement optique de tous les bicyclo-β-hydroxy-ester carboxylique-éthylènedioxydes de

l'exemple 57 pour obtenir les 3-endo-hydroxy-alcools suivants :

(+) bicyclo[3.2.0]heptane-2-exo-méthoxycarbonyl-6-one

(+) bicyclo[3.2.0]heptane-2-exo-méthoxycarbonyl-7-one

(+) bicyclo[4.3.0]nonane-2-exo-méthoxycarbonyl-7-one

(+) bicyclo[4.3.0]nonane-2-exo-méthoxycarbonyl-8-one

(+) bicyclo[5.3.0]décane-2-exo-méthoxycarbonyl-8-one

(-) bicyclo[3.2.0]heptane-2-exo-méthoxycarbonyl-6-one

(-) bicyclo[3.2.0]heptane-2-exo-méthoxycarbonyl-7-one

(-) bicyclo[4.3.0]nonane-2-exo-méthoxycarbonyl-7-one

(-) bicyclo[4.3.0]nonane-2-exo-méthoxycarbonyl-8-one et

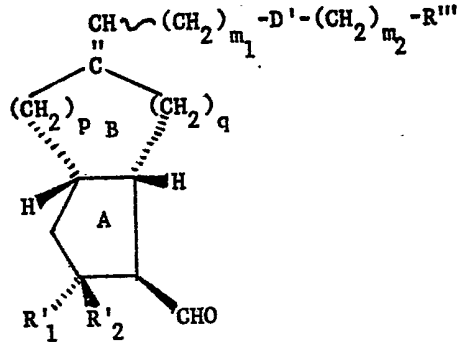
(-) bicyclo[5.3.0]décane-2-exo-méthoxycarbonyl-8-one

Selon le mode opératoire de l'exemple 56, on transforme ces cétones en leurs dérivés de type éthylènedioxyde.

Bien entendu diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans sortir du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1 - Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



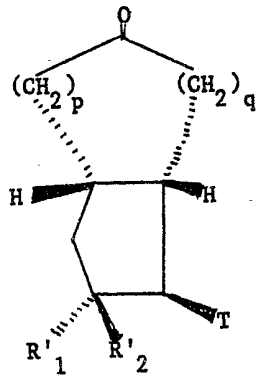
(IV)

où R''' représente : a") un radical carboxylique libre, estérifié ou salifié; b") $-C(OR')_3$, où R' est un radical alkyle de C_1 à C_6 ou phényle; c") $-CH_2-R^{IV}$, où R^{IV} représente un radical acyloxy en C_2-C_7 ou un groupe protecteur fixé à $-CH_2-$ par une liaison éther; d") $-CON\begin{matrix}R_a\\R_b\end{matrix}$, où R_a et R_b représentent chacun un hydrogène, un alkyle en C_1 à C_6, un alcanoyle en C_2 à C_6 ou un phényle; e") $-C\equiv N-$; f") $-C<\begin{matrix}N-N\\NH-N\end{matrix}$; g") $-CH<\begin{matrix}X'R'_a\\X'R'_b\end{matrix}$, où X' représente -O- ou -S- et R'_a et R'_b sont identiques ou différents et représentent un radical alkyle en C_1 à C_6 ou forment ensemble un radical alkylène droit ou ramifié en C_2 à C_6; m_1 et m_2 sont identiques ou différents et égaux à 0 ou à un nombre entier de 1 à 12 tel que m_1+m_2 soit inférieur ou égal à 15; p et q sont égaux à 0, 1, 2 ou 3 et p+q a une valeur de 1 à 6; un des symboles R'_1 et R'_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de C_1 à C_6, alcényle en C_2 à C_{10}, alcynyle en C_2 à C_{10}, phényle ou arylalkyle en C_1 à C_6 et l'autre représente un hydrogène, un radical hydroxy, alcoxy en C_1 à C_6, arylalcoxy en C_1 à C_6 ou un groupe protecteur fixé au système bicyclique ou à la chaîne latérale par une liaison éther; ou R'_1 et R'_2 forment ensemble un groupe protecteur de la fonction cétone; D' représente : a"') -O-; b"') -S-; c"') $>N-R_c$ où R_c est un atome d'hydrogène, un alkyle de C_1 à C_6 ou

alcanoyle en C_2 à C_6; d''') -CH=CH- (cis); e''') -CH=CH- (trans); f''') -C≡C-; g''') $\rangle C\langle^{X'R'_a}_{X'R'_b}$, où X', R'_a et R'_b ont la même définition que ci-dessus; h''') $\rangle CH\sim OCOR'$, où R' a la même définition que ci-dessus; i''') $-CH_2-$; ou D', R''' et $-(CH_2)_{m_2}-$ forment un radical $-CH-(CH_2)_{m_2}-$ (O—C=O), où m_2 a la même définition que ci-dessus.

2 - Procédé pour préparer les composés de formule (IV) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à :

a) faire réagir un composé de formule :

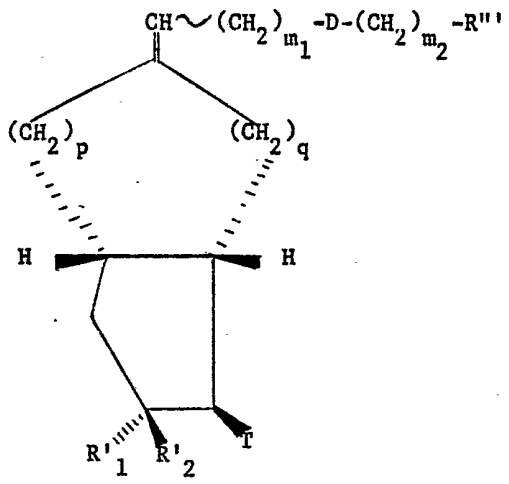


(XVIII)

où p, q, R'_1 et R'_2 ont la même définition que dans la revendication 1, T représente une fonction aldéhyde protégée $-CH\langle^{X'R'_a}_{X'R'_b}$ où X', R'_a et R'_b ont la même définition que dans la revendication 1, avec un composé de formule :

$$E\text{-}\underset{(-)}{CH}\text{-}(CH_2)_{m_1}\text{-}D\text{-}(CH_2)_{m_2}\text{-}R''' \qquad (III)$$

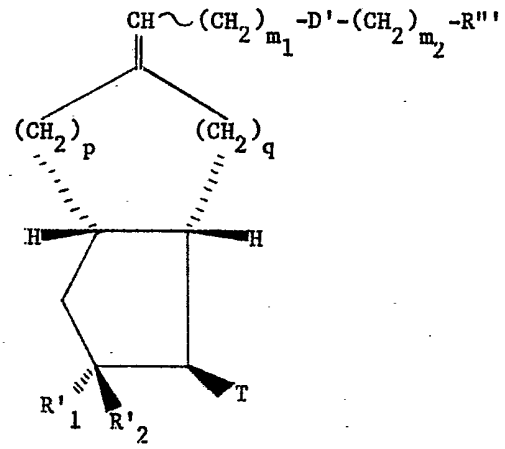
où m_1 et m_2 ont la même définition que dans la revendication 1; E représente un radical $(C_6H_5)_3P-$ ou un radical $(R_eO)_2P\longrightarrow(O)-$, où chaque symbole R_e représente indépendamment un radical alkyle en C_1-C_6 ou phényle et où D représente $-CH_2-$, $\rangle CH-OH$, $H\rangle C=C\langle H$ (cis), $H\rangle C=C\langle H$ (trans), $-C\equiv C-$, $\rangle C=O$, $-O-$, $-S-$, ou $\rangle N-R_c$ où R_c est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6 ou alcanoyle en C_2-C_6; pour obtenir un composé de formule :



(XIX)

où m_2, m_1, p, q, R'_1, R'_2 et R"' ont la même définition que dans la revendication 1 et D et T ont la même définition que ci-dessus ;

b) transformer éventuellement un composé de formule (XIX) en un composé de formule :

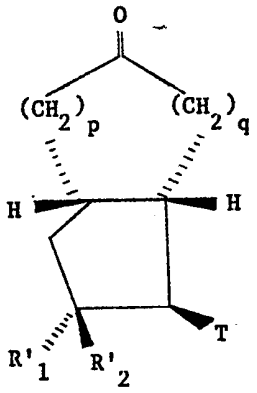


(XX)

où R"', m_2, D', m_1, p, q, R'_1 et R'_2 ont la même définition que dans la revendication 1 et T a la même définition que ci-dessus; et

c) éliminer finalement les groupes protecteurs de la fonction aldéhyde en T.

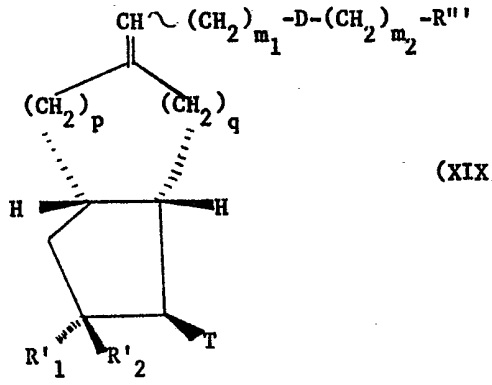
3 - Nouveaux composés intermédiaires nécessaires à la préparation des composés de la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



(XVIII)

ou p, q, R'_1 et R'_2 ont la même définition que dans la revendication 1 et T représente une fonction aldéhyde protégée $-CH\begin{matrix}X'R'_a\\X'R'_b\end{matrix}$, où X', R'_a et R'_b ont la même définition que dans la revendication 1.

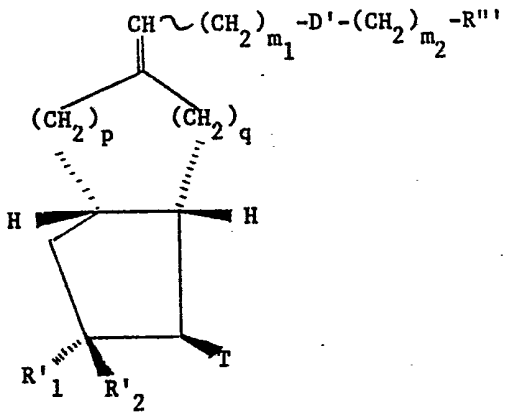
4 - Nouveaux composés intermédiaires nécessaires à la préparation des composés de la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



(XIX)

où R"', m_2, m_1, p, q, R'_1 et R'_2 ont la même définition que dans la revendication 1 et D et T ont la même définition que dans la revendication 2.

5 - Nouveaux composés intermédiaires nécessaires à la préparation des composés de la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



(XX)

où R"', m_2, D', m_1, p, q, R'_1 et R'_2 ont la même définition que dans la revendication 1 et T a la même définition que dans la revendication 2.