



(22) Date de dépôt/Filing Date: 1993/02/11

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1993/08/13

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2001/10/16

(30) Priorité/Priority: 1992/02/12 (92.01523) FR

(51) Cl.Int.⁵/Int.Cl.⁵ C07D 207/48, A61K 31/435, A61K 31/40, C07D 207/08, C07D 401/02

(72) Inventeurs/Inventors:

Verbeuren, Tony, FR;
Laubie, Michel, FR;
Lavielle, Gilbert, FR;
Muller, Olivier, FR;
Dubuffet, Thierry, FR

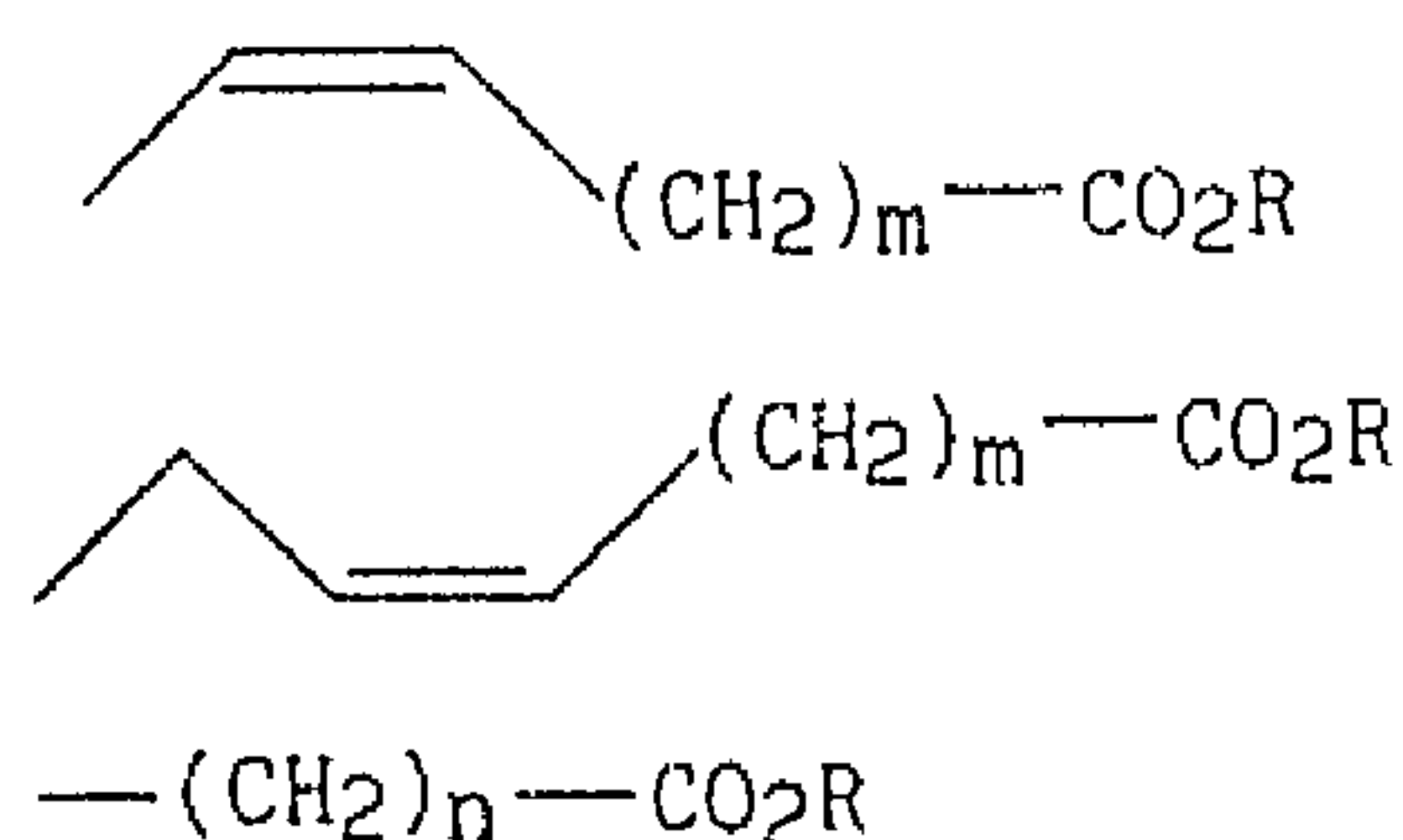
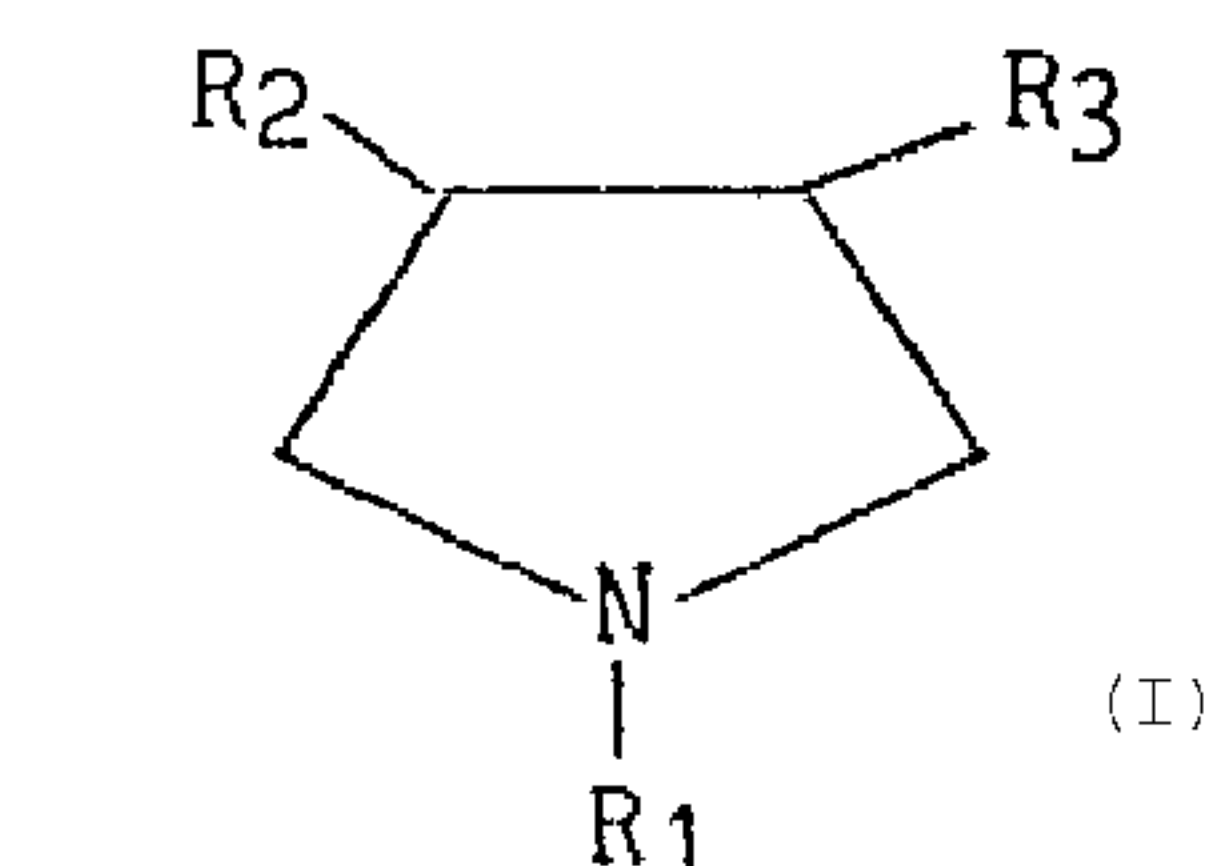
(73) Propriétaire/Owner:

ADIR ET COMPAGNIE, FR

(74) Agent: SWABEY OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLIDINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NEW PYRROLIDINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION HOLDING SAME



(57) Abrégé/Abstract:

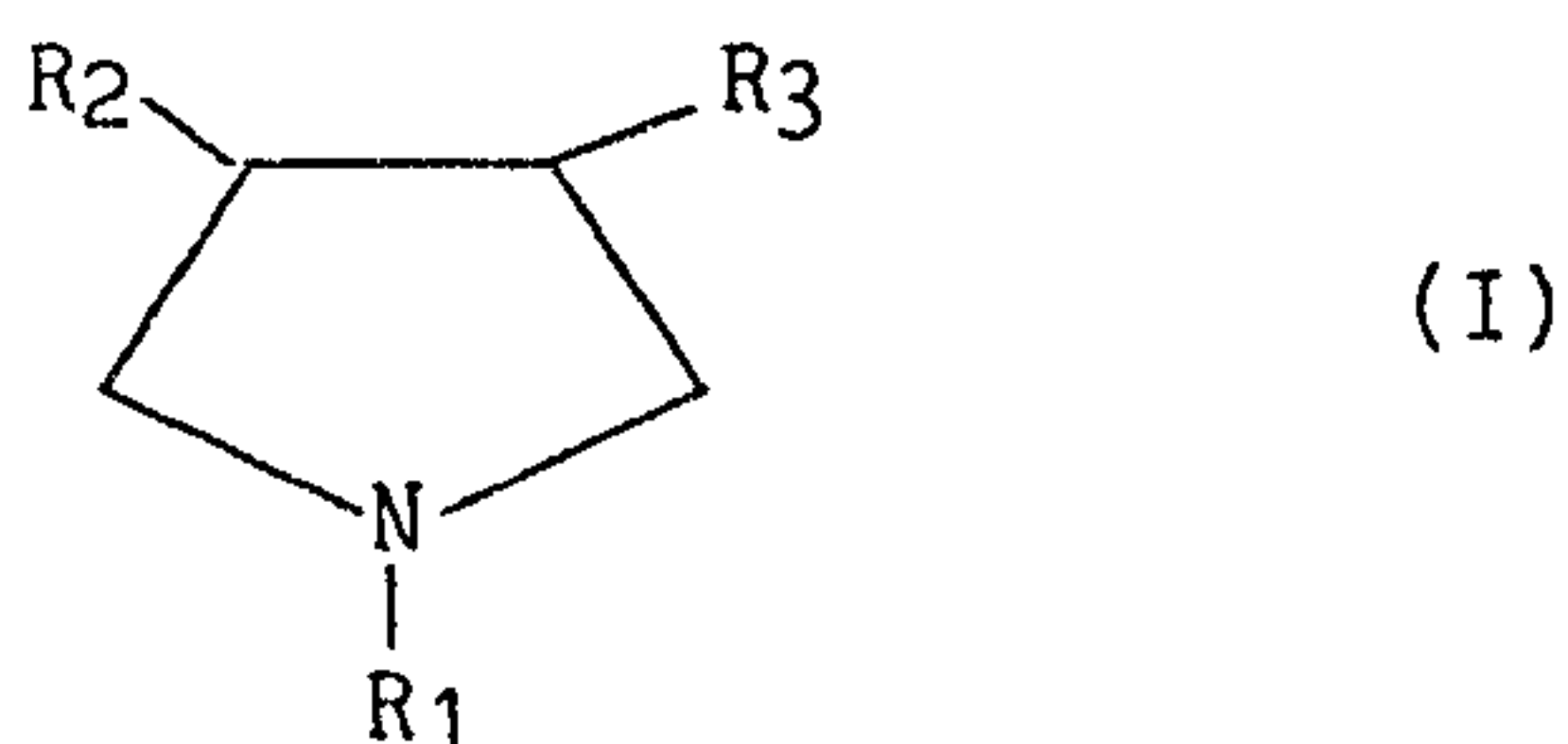
Composés de formule (I): (see formula I) dans laquelle: R_1 représente : - un groupement alkyl éventuellement substitué, - un groupement phényle éventuellement substitué, - un groupement pyridyle, - un groupement phénylsulfonyl éventuellement substitué, - un groupement acyle, - un groupement benzoyle ou pyridylcarbonyl éventuellement substitué, - un groupement alkylaminocarbonyle ou phénylaminocarbonyle, - un groupement acylamino ou benzoylamino, R_2 représente: - un atome d'hydrogène, - un groupement phényle éventuellement substitué, - un groupement pyridin-3-yle ou pyridin-2-yle éventuellement substitué, R_3 représente l'un quelconque des groupements suivants :(voir ci-haut formules) dans lesquels m est égal à 2, 3 ou 4, n est égal à 4, 5, 6 ou 7, et R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle. Médicaments.

PRECIS

NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLIDINE,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

5

Composés de formule (I) :



10 dans laquelle :

R₁ représente :

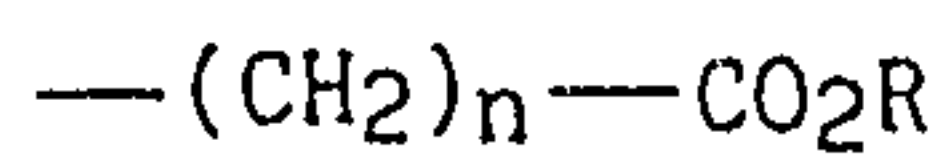
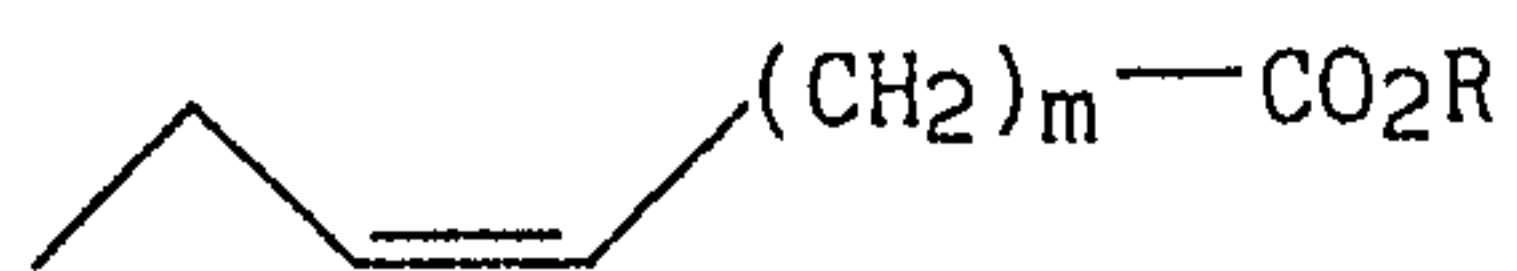
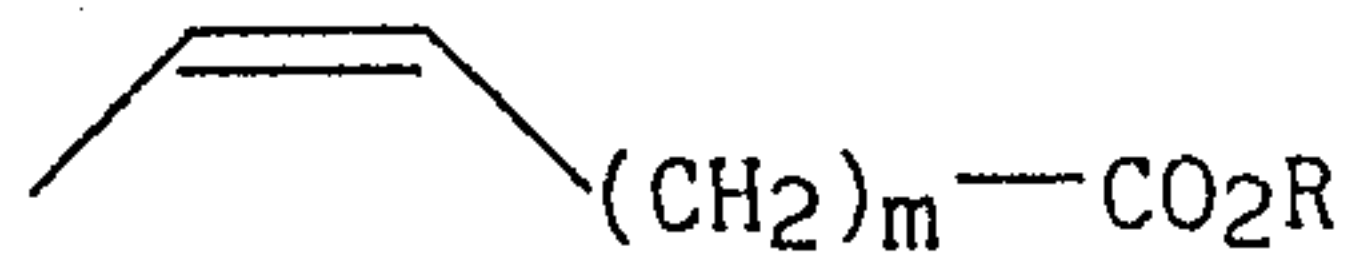
- un groupement alkyl éventuellement substitué,
- un groupement phényle éventuellement substitué,
- un groupement pyridyle,
- 15 - un groupement phénylsulfonyl éventuellement substitué,
- un groupement acyle,
- un groupement benzoyle ou pyridylcarbonyl éventuellement substitué,
- un groupement alkylaminocarbonyle ou phénylaminocarbonyle,
- un groupement acylamino ou benzoylamino,

20 R₂ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement phényle éventuellement substitué,

- un groupement pyridin-3-yle ou pyridin-2-yle éventuellement substitué,

R₃ représente l'un quelconque des groupements suivants :



dans lesquels

m est égal à 2, 3 ou 4,

n est égal à 4, 5, 6 ou 7,

et R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

Médicaments.

20 8 9 3 4 9

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la pyrrolidine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 Plus particulièrement, les composés décrits dans la présente invention possèdent des propriétés antithromboxane A₂ aussi bien en tant qu'antagonistes des récepteurs au thromboxane A₂ (TXA₂) qu'en tant qu'inhibiteurs de l'activité de l'enzyme responsable de la synthèse du thromboxane A₂ : la thromboxane A₂-synthase.

10 Le thromboxane A₂ est un métabolite de l'acide arachidonique produit par les plaquettes sanguines qui provoque une constriction importante des vaisseaux sanguins et induit l'agrégation des plaquettes. La production du thromboxane A₂ est augmentée dans des maladies comme l'angine de poitrine ou l'accident vasculaire cérébral et il joue un rôle très important dans tous les processus conduisant aux maladies thrombotiques.

15 Il était donc particulièrement intéressant de synthétiser des substances susceptibles d'inhiber les activités proagrégantes et vasoconstrictives du thromboxane A₂ soit en tant qu'antagonistes des récepteurs au thromboxane A₂, soit en tant qu'inhibiteur de la thromboxane A₂-synthase.

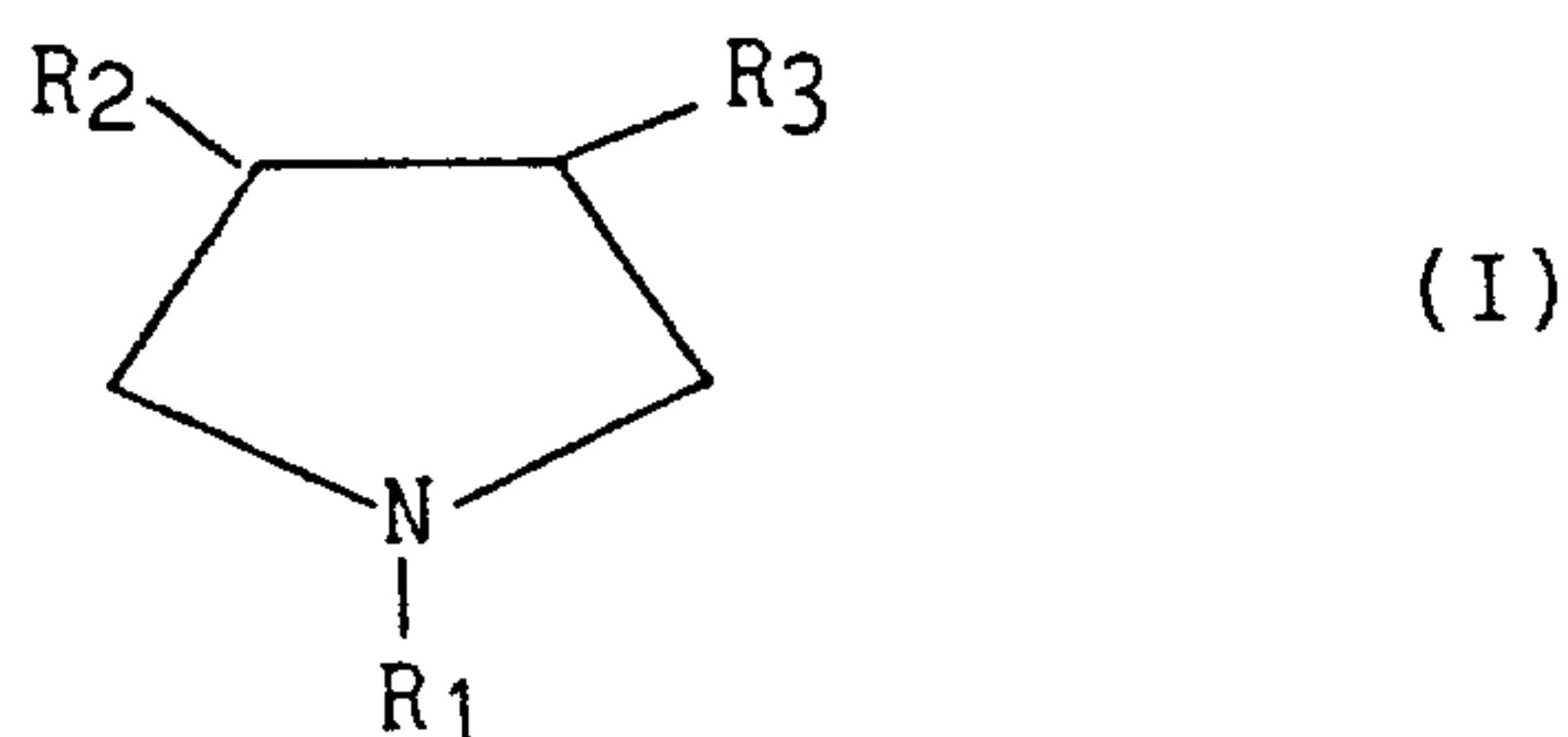
20 Des dérivés de pyrrolidine possédant des propriétés antithrombotiques ont été décrits dans la littérature. C'est le cas, en particulier, des composés décrits dans les brevets EP 289 911 et EP 367 130.

Les composés décrits dans la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, possèdent des propriétés pharmacologiques nettement plus intenses que celles des autres composés décrits dans l'Art Antérieur.

25 Ils sont donc utiles en tant qu'antagonistes au thromboxane A₂ et en tant qu'inhibiteurs de la thromboxane A₂-synthase dans le traitement ou la prévention des maladies thrombotiques comme l'accident vasculaire

cérébral, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance circulatoire périphérique, les maladies liées à la formation de thrombus...

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

R₁ représente :

- un groupement alkyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un groupement pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, phényl (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle),
- un groupement phényle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle,
- un groupement pyridyle,
- un groupement phénylsulfonyl (substitué ou non sur le noyau phényle par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle), naphtylsulfonyl, quinolylsulfonyl ou isoquinolylsulfonyl,
- un groupement acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- un groupement benzoyle ou pyridylcarbonyl, substitué ou non sur le noyau aromatique par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle,

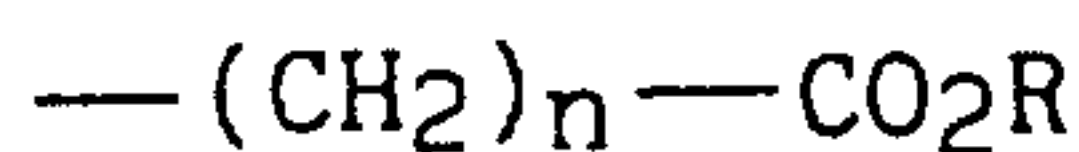
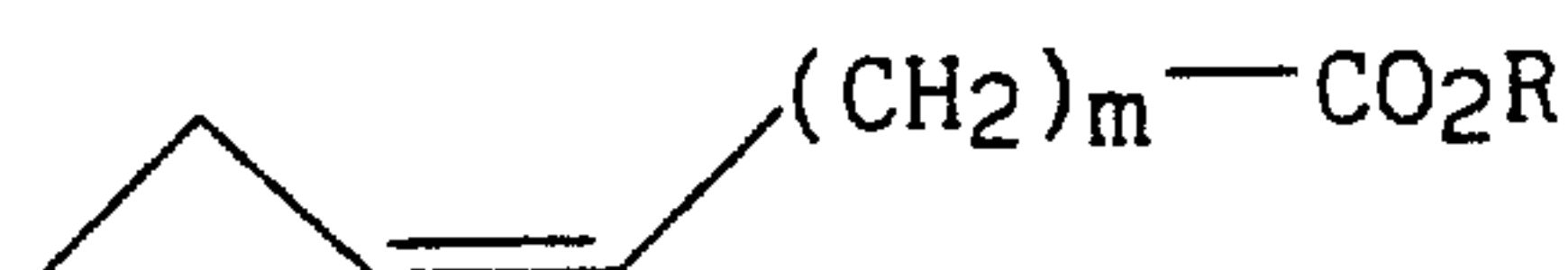
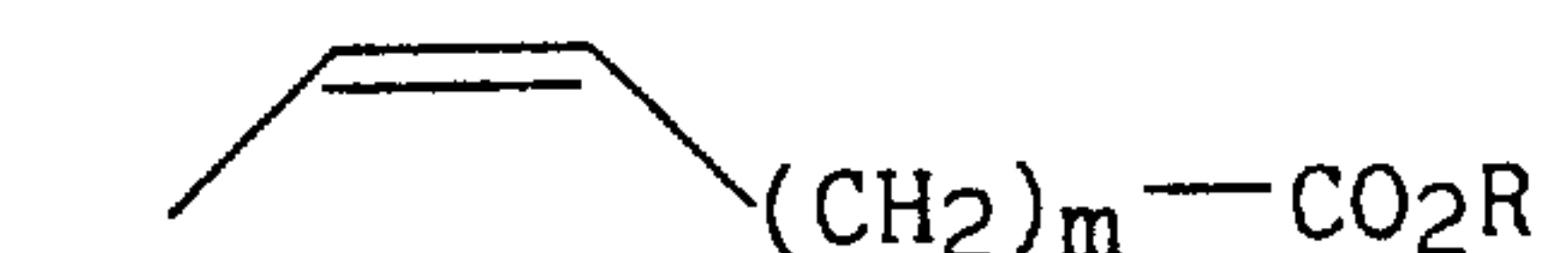
2089349

- un groupement alkylaminocarbonyle ou phénylaminocarbonyle,
- un groupement acylamino ou benzoylamino,

R₂ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement phényle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, trihalogénométhyle,
- un groupement pyridin-3-yle ou pyridin-2-yle, substitué ou non sur le noyau pyridine par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle,

R₃ représente l'un quelconque des groupements suivants :



dans lesquels

m est égal à 2, 3 ou 4,

n est égal à 4, 5, 6 ou 7,

et R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

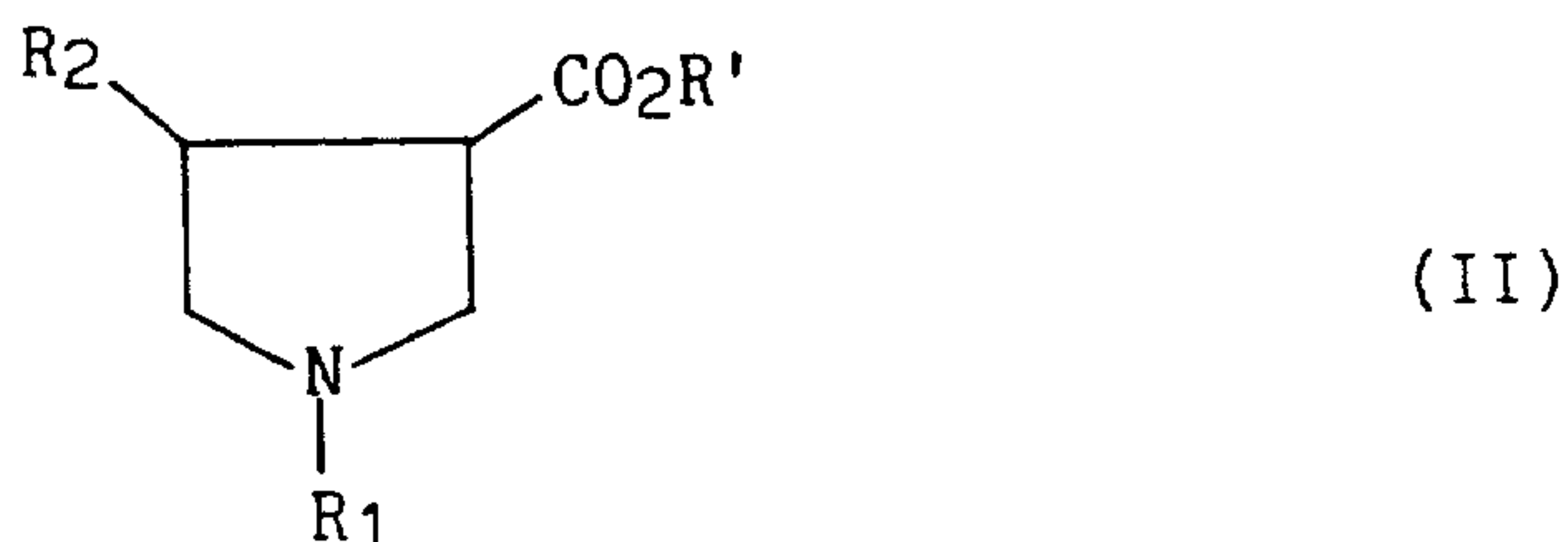
leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la tertbutylamine, la diéthylamine, l'éthylènediamine.

2089349

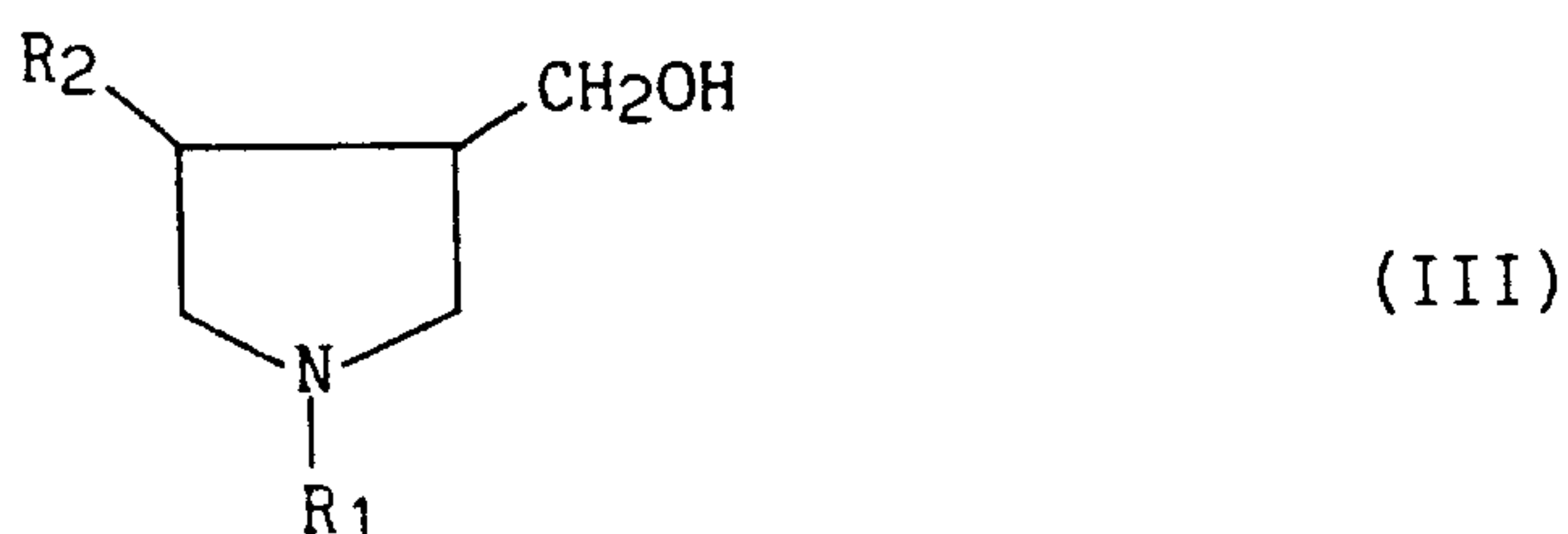
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une pyrrolidine de formule (II) :



dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, composé de formule (II), sous forme racémique ou isomérique, qui, lorsqu'il est sous forme d'un couple d'énantiomères, peut être transformé, en son autre couple d'énantiomères, par épimérisation dans un alcoolate de sodium,

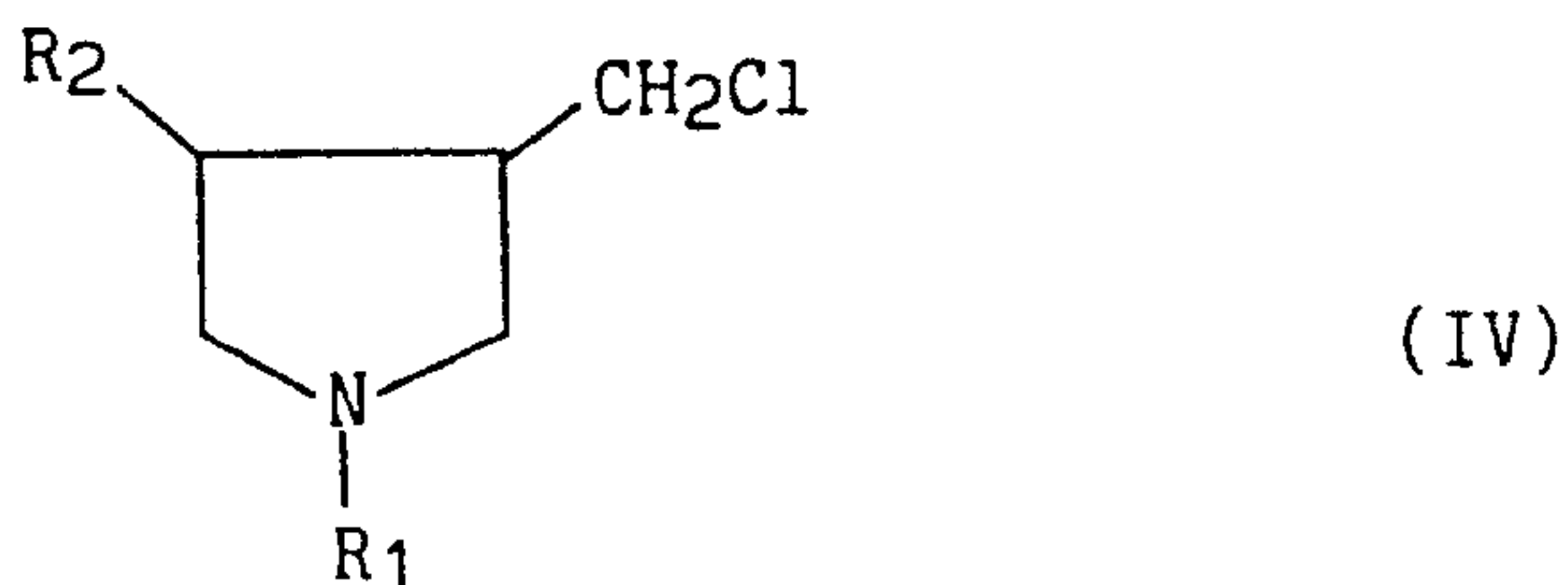
que l'on fait réagir :

- 1 soit avec de l'hydrure de lithium aluminium dans un solvant inerte, pour conduire à la pyrrolidine de formule (III)



dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on met en réaction :

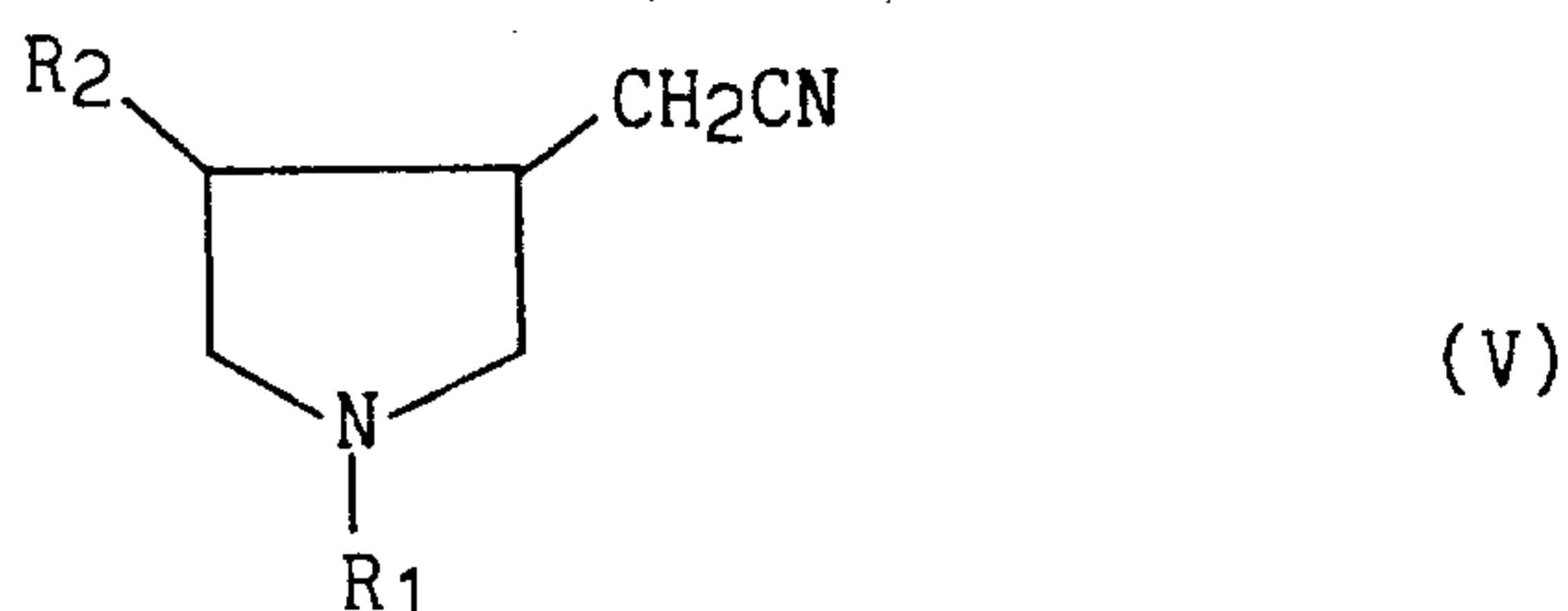
- ou bien avec de l'acide chlorhydrique gazeux en présence de chlorure de thionyle en milieu chloroformique, pour conduire à la pyrrolidine de formule (IV) :



dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),

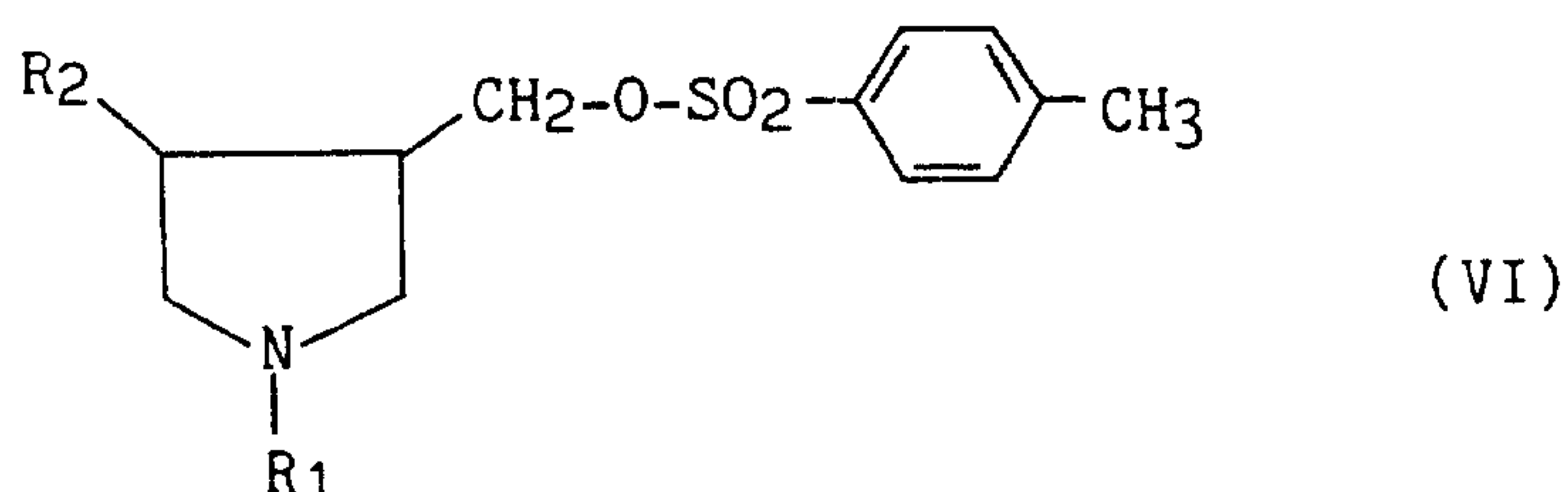
2089349

que l'on transforme en pyrrolidine de formule (V) en présence de cyanure de terbutylammonium, dans du diméthylformamide :

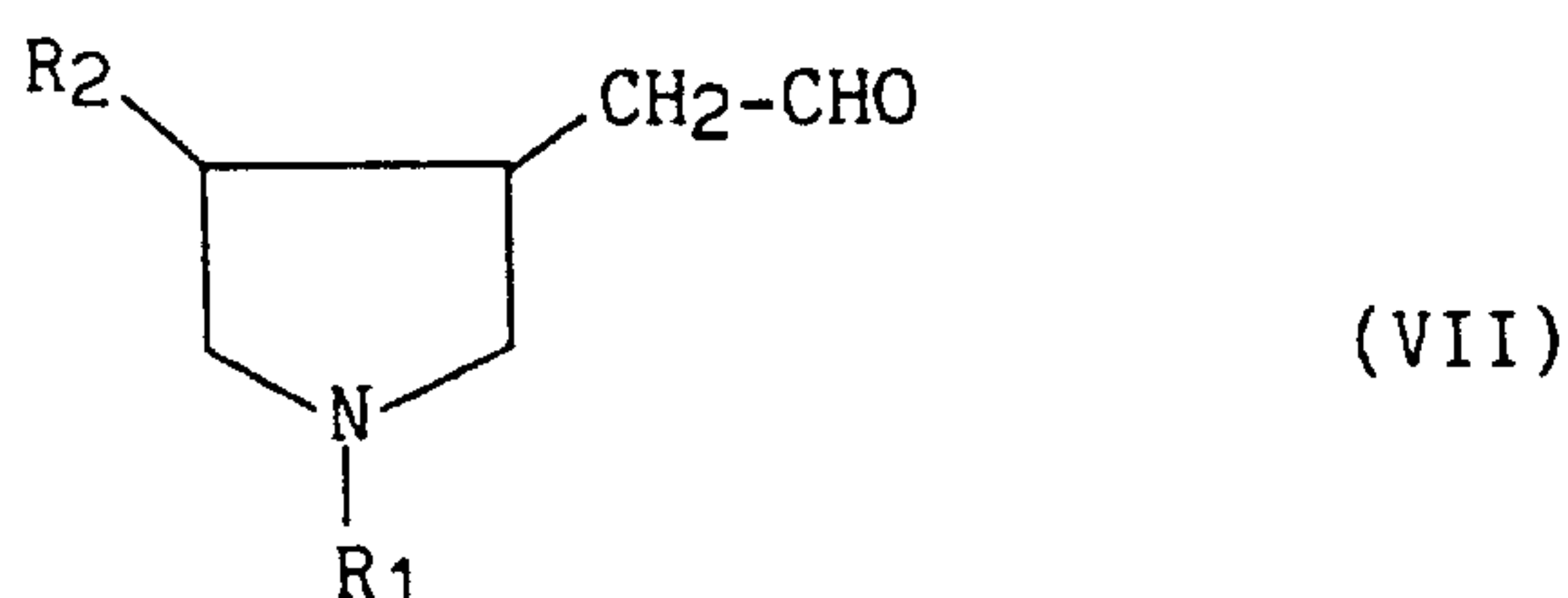


dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),

- 5 - ou bien avec du chlorure de paratoluène sulfonyle dans de la pyridine pour conduire à la pyrrolidine de formule (VI) :



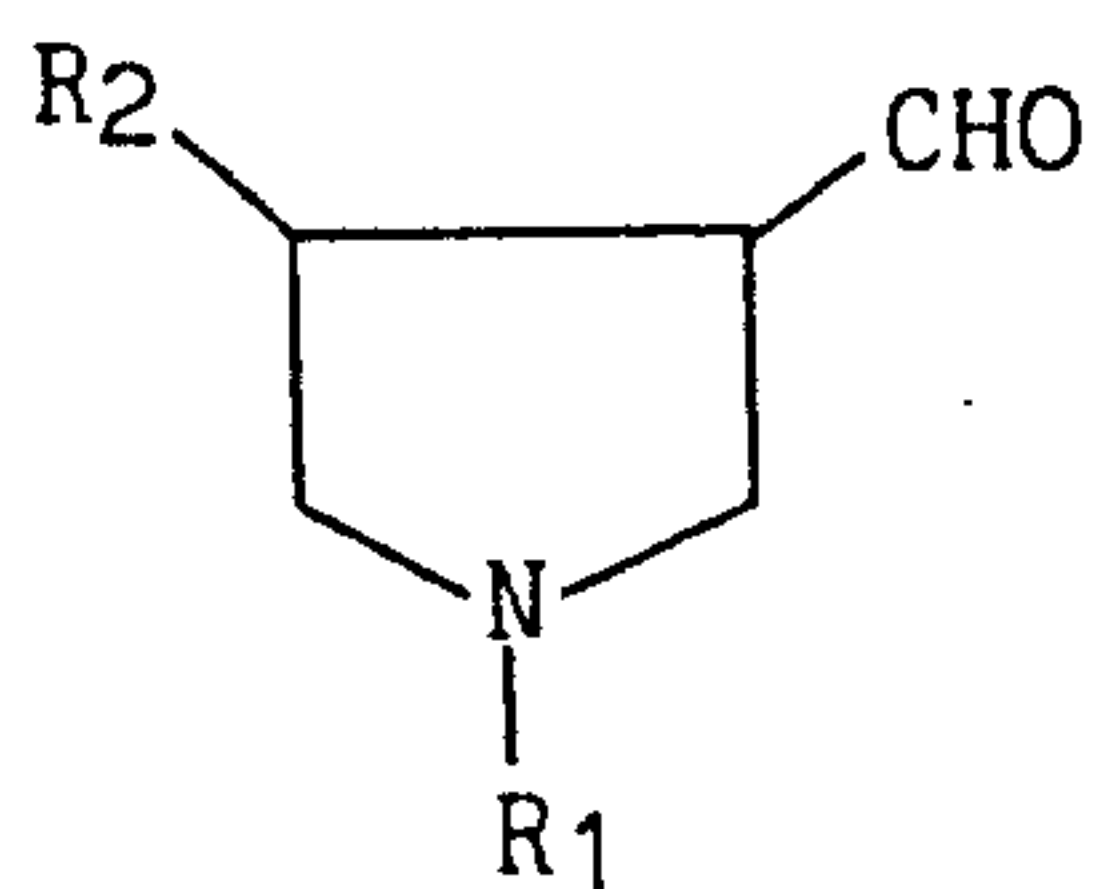
- 10 dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on transforme en pyrrolidine de formule (V) décrite précédemment, en présence de cyanure de potassium dans du diméthylsulfoxyde, dérivé de formule (V) que l'on réduit à l'aide d'hydrure de diisobutylaluminium, pour conduire à l'aldéhyde de formule (VII) :



- 15 dans lequel R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),

- 2 soit avec de l'hydrure de diisobutylaluminium, pour conduire à l'aldéhyde de formule (VIII) :

2089349

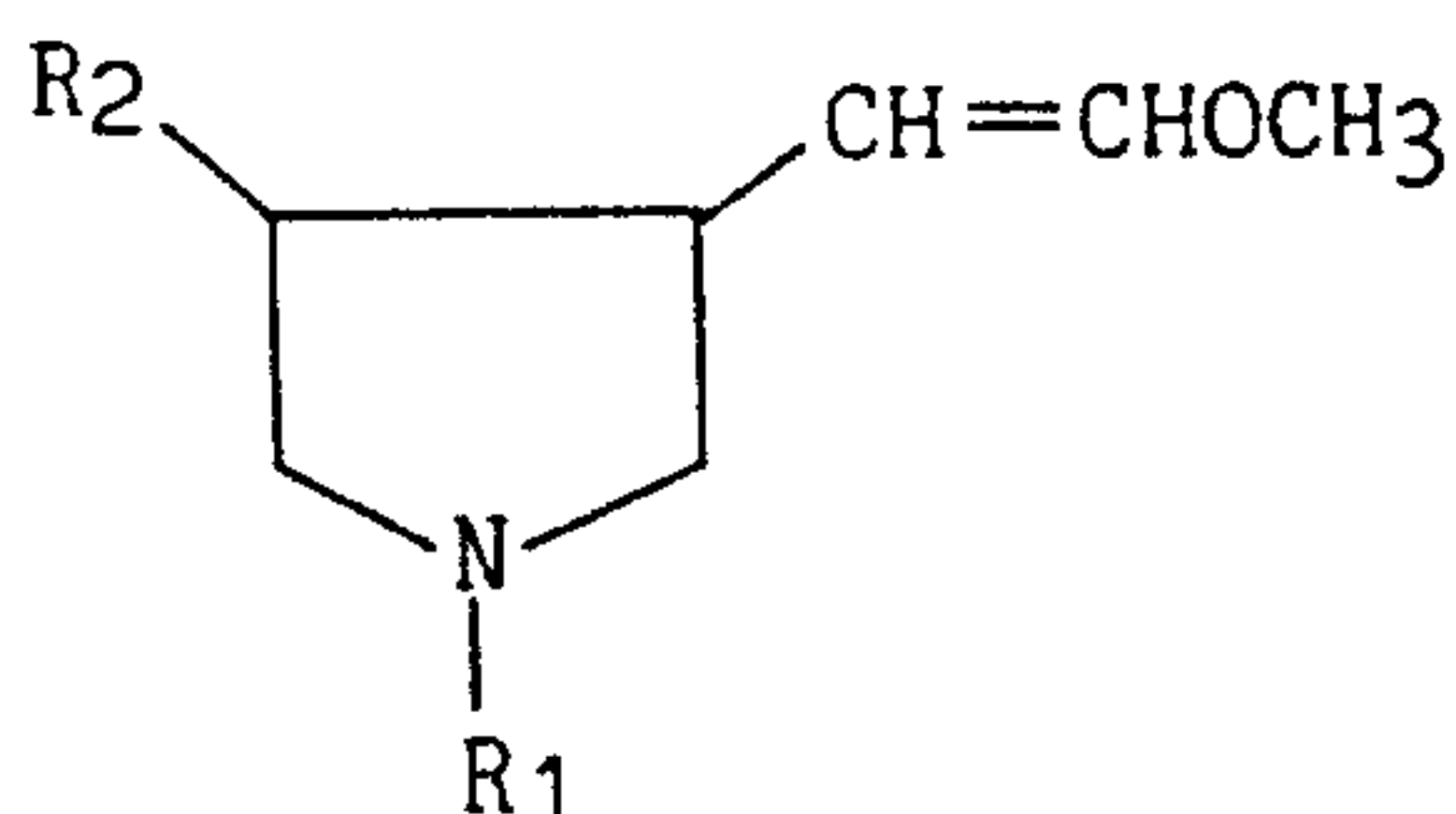


(VIII)

dans lequel R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) qui est, si on le désire, mis en réaction avec l'ylure de phosphore de formule (IX), préparé par réaction du sel de phosphonium correspondant en présence de terbutanolate de potassium dans du tétrahydrofurane,



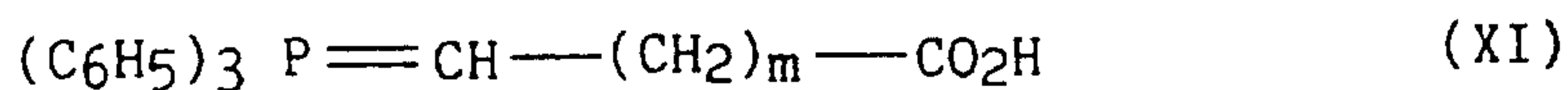
pour conduire au composé de formule (X)



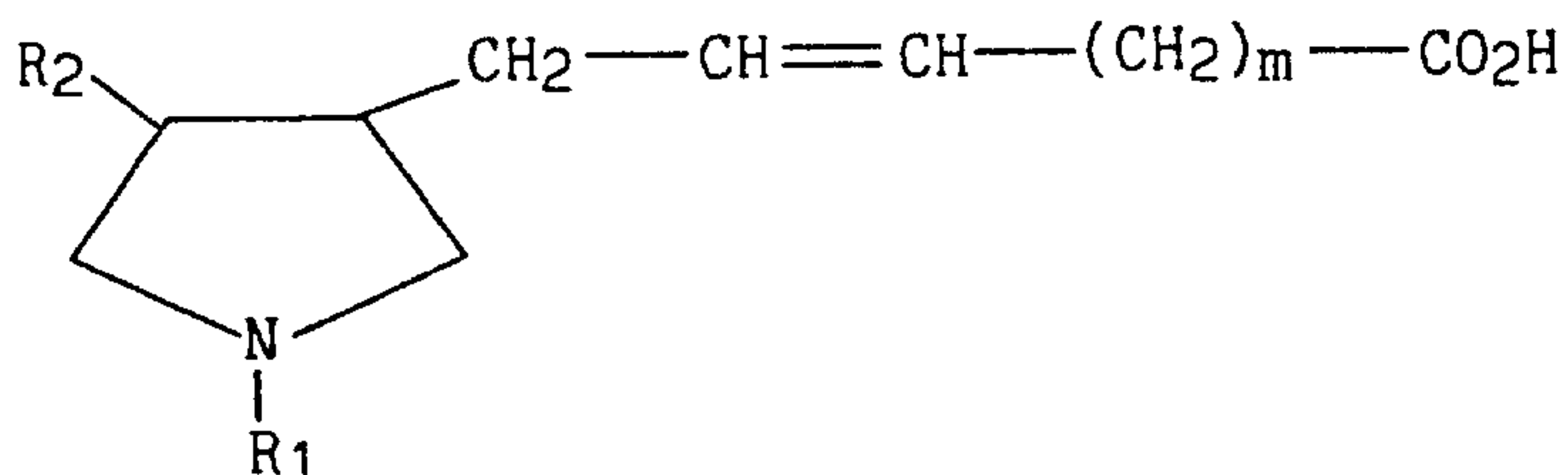
(X)

dans lequel R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on traite par de l'acide trifluoroacétique pour conduire à l'aldéhyde de formule (VII) décrit précédemment,

composés de formule (VII) ou (VIII) que l'on fait réagir avec un ylure de phosphore de formule (XI), préparé par réaction du sel de phosphonium correspondant, en présence de terbutanolate de potassium dans du tétrahydrofurane,

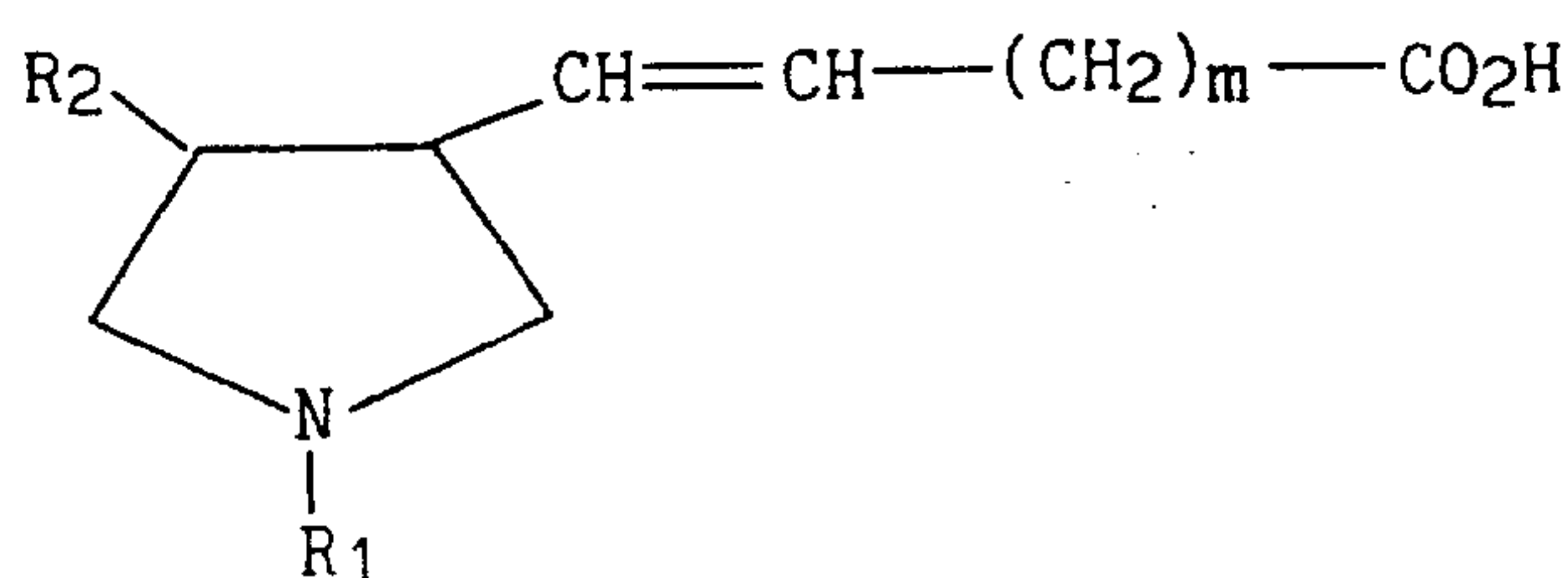


dans laquelle m a la même signification que dans la formule (I), pour conduire respectivement aux composés de formule (I/a) ou (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/a)

2089349

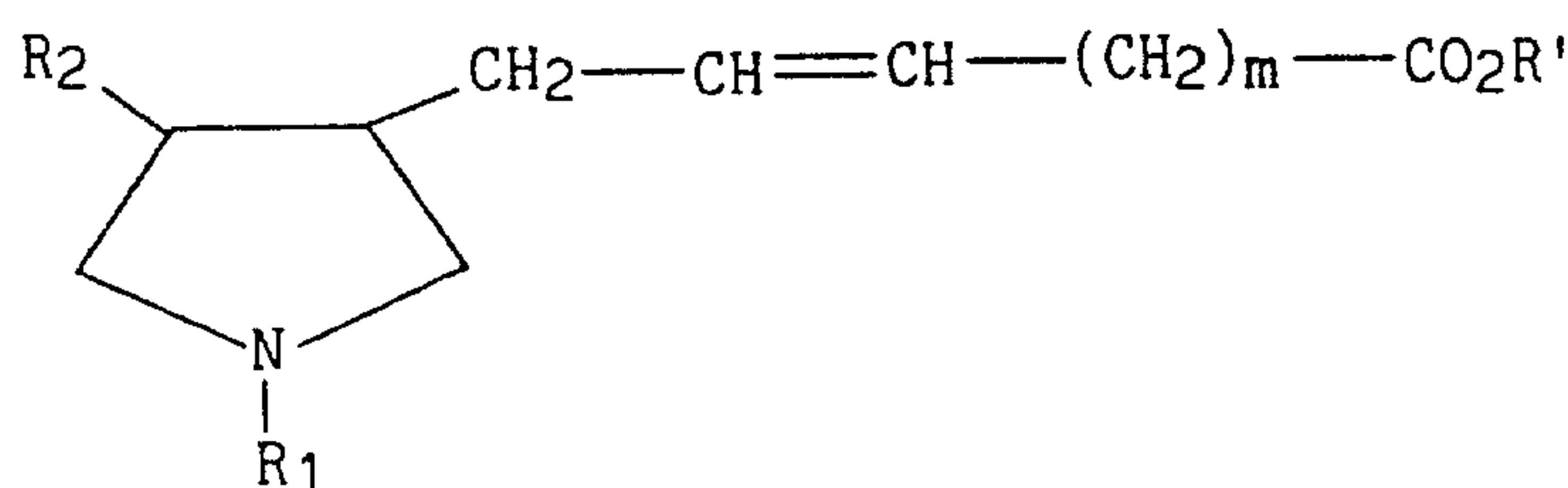


(I/b)

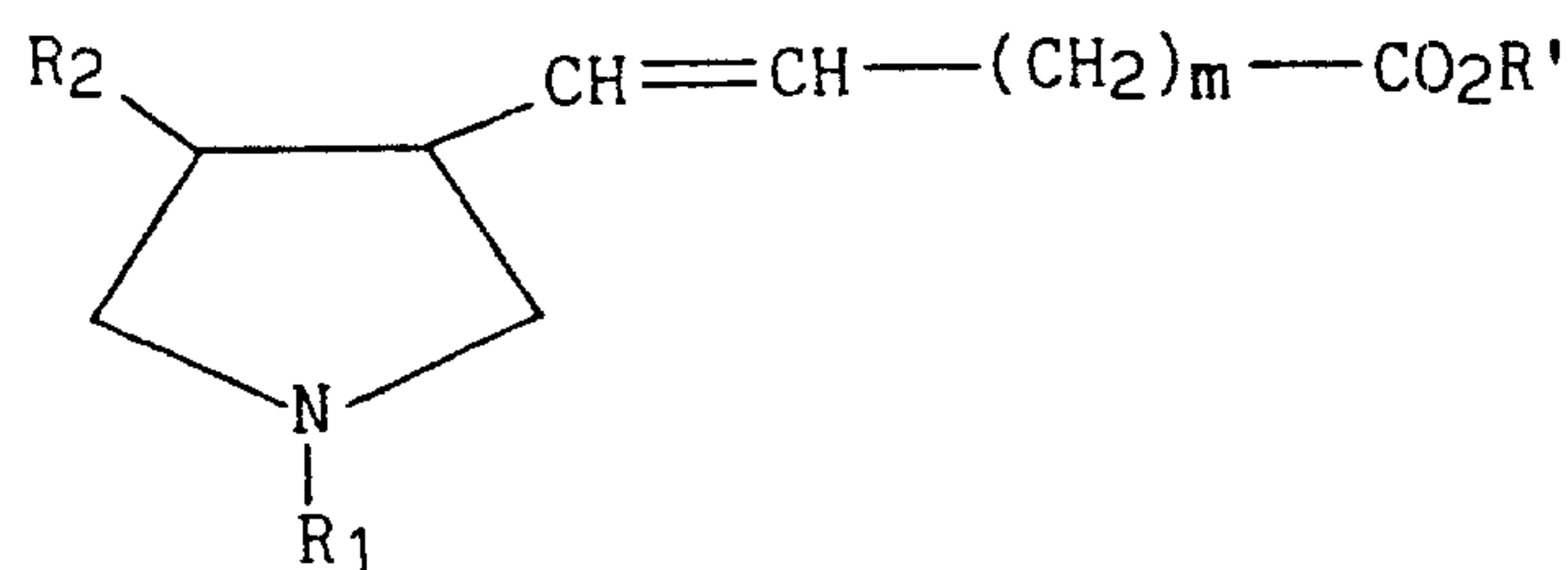
dans lesquelles R_1 , R_2 et m ont la même signification que dans la formule (I),

composés de formule (I/a) ou (I/b)

- 5 - que l'on estérifie, si on le souhaite, pour conduire aux composés de formule (I/a₁) et (I/b₁) correspondants :



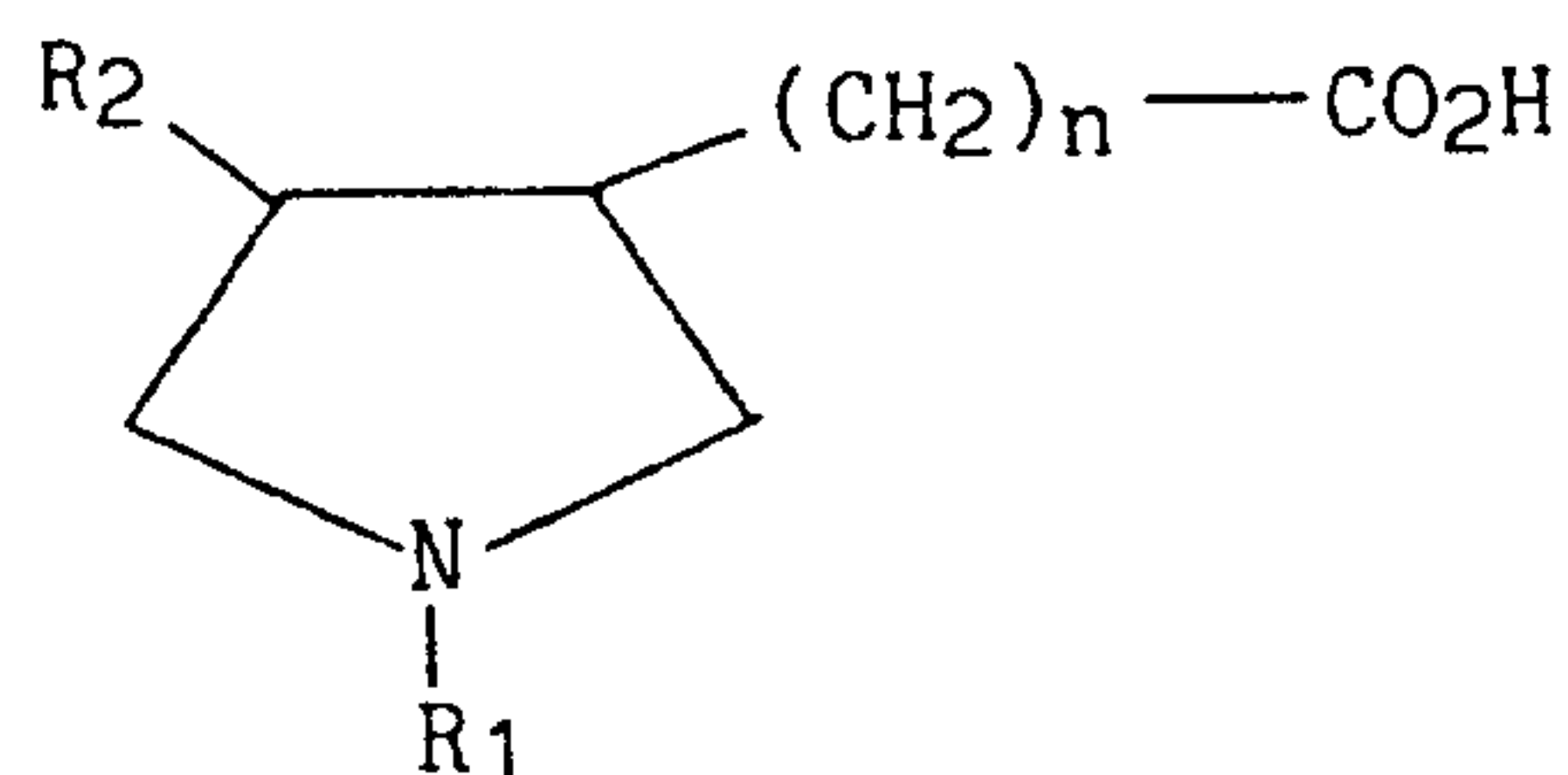
(I/a₁)



(I/b₁)

dans lesquelles R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I) et R' représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

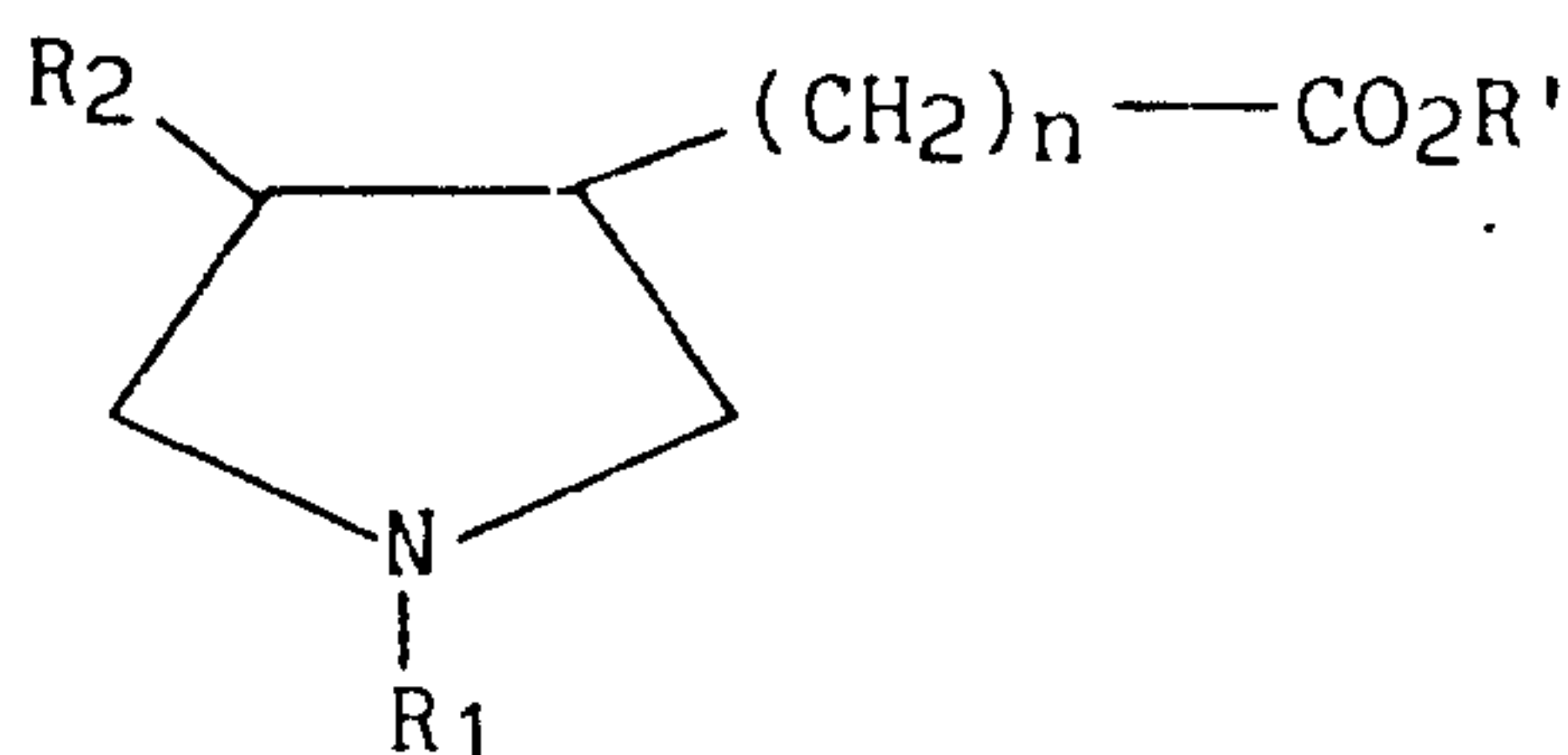
- 10 - dont on réduit éventuellement la double liaison par hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I),



(I/c)

- 15 dans laquelle R_1 , R_2 et n ont la même signification que dans la formule (I) et que l'on transforme, si on le souhaite, en ester correspondant de formule (I/c₁) :

2089349



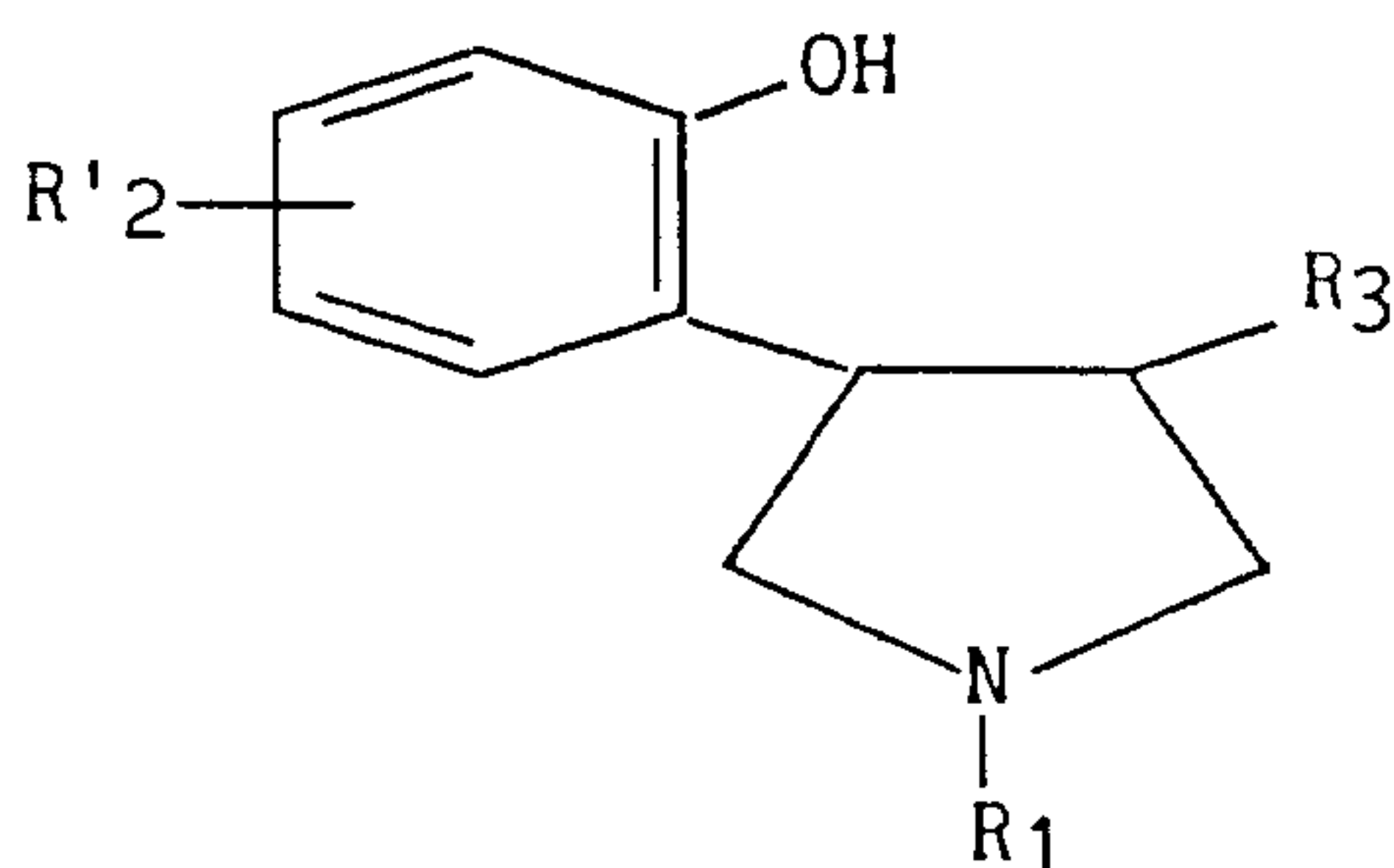
(I/c1)

dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

composés de formule (I/a), (I/a₁), (I/b), (I/b₁), (I/c), (I/c₁) qui constituent l'ensemble des composés de formule (I),

- qui, lorsque R₂ représente un noyau phényle substitué par un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, peuvent être transformés, si on le désire, en composés de formule (I) dans lesquels R₂ représente un noyau phényle substitué par un groupement hydroxy,
- que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification,
- dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de purification,
- et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

De plus, les composés répondant plus spécifiquement à la formule (I'), cas particulier des composés de formule (I) :

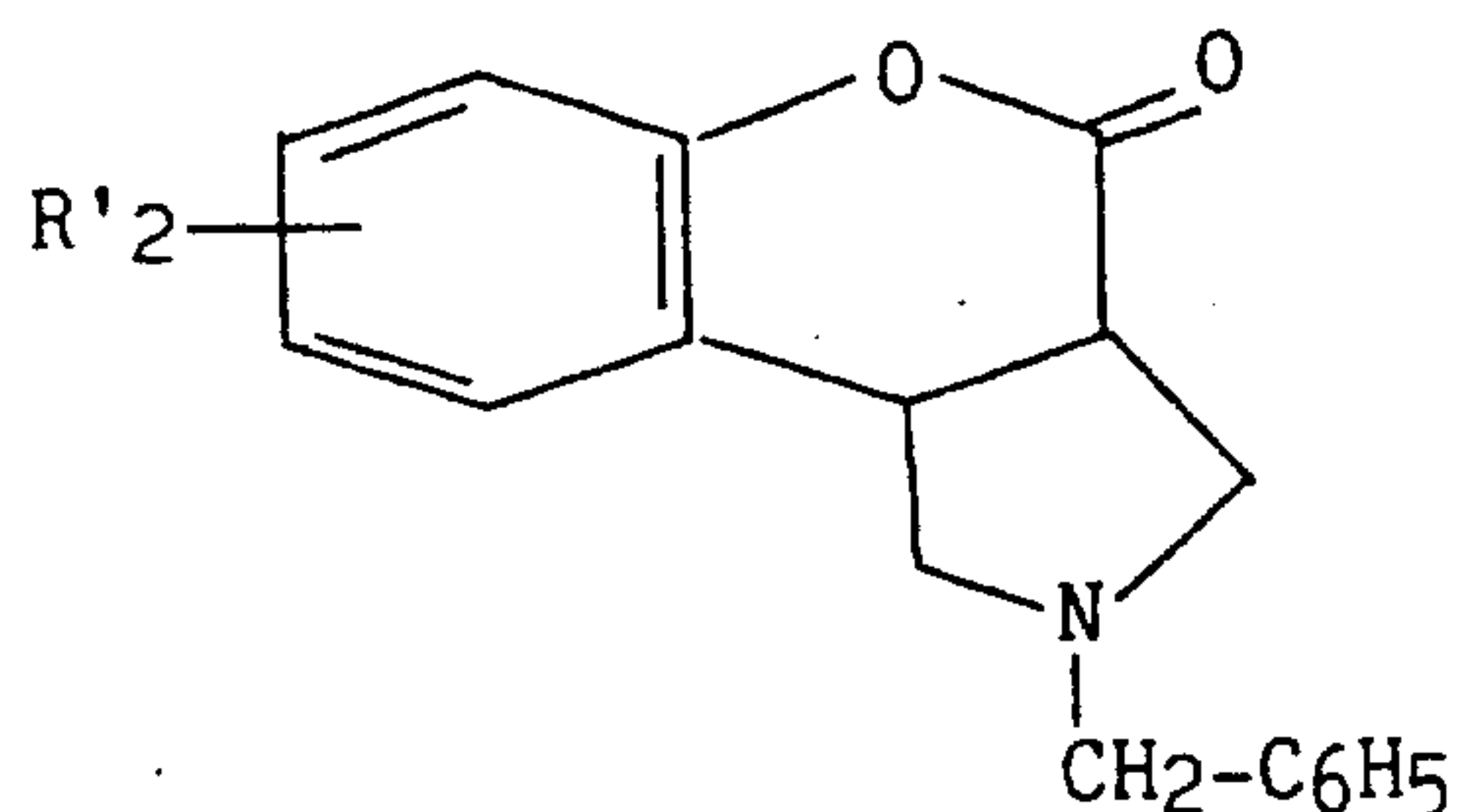


(I')

dans laquelle R₁ et R₃ ont la même signification que dans la formule (I), R'2 représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou trihalogéno-méthyle,

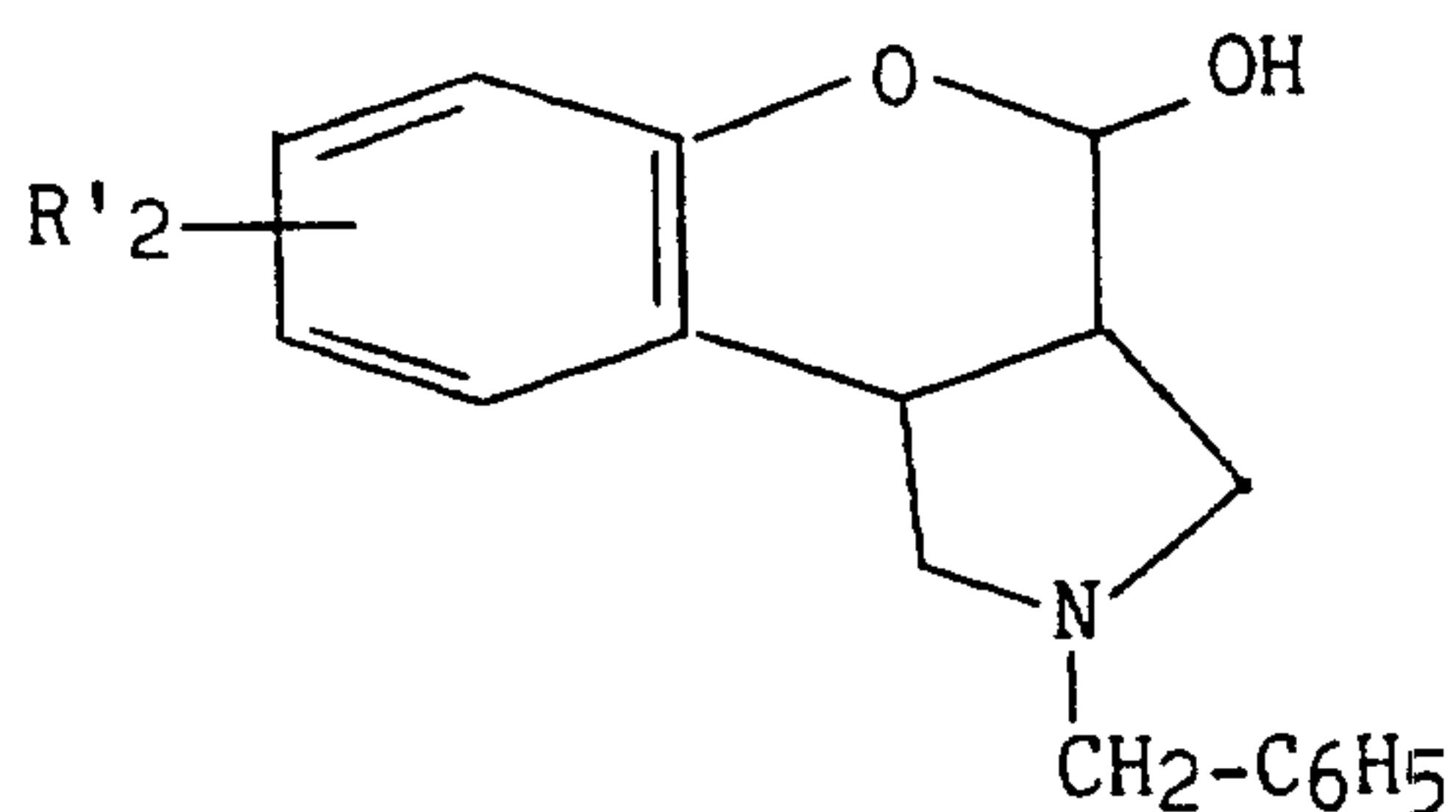
sont également obtenus en utilisant le procédé caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (XII) :

2089349



(XII)

dans laquelle R'2 a la même signification que dans la formule (I'), que l'on réduit à l'aide d'hydrure de diisobutylaluminium, pour conduire au composé de formule (XIII) :

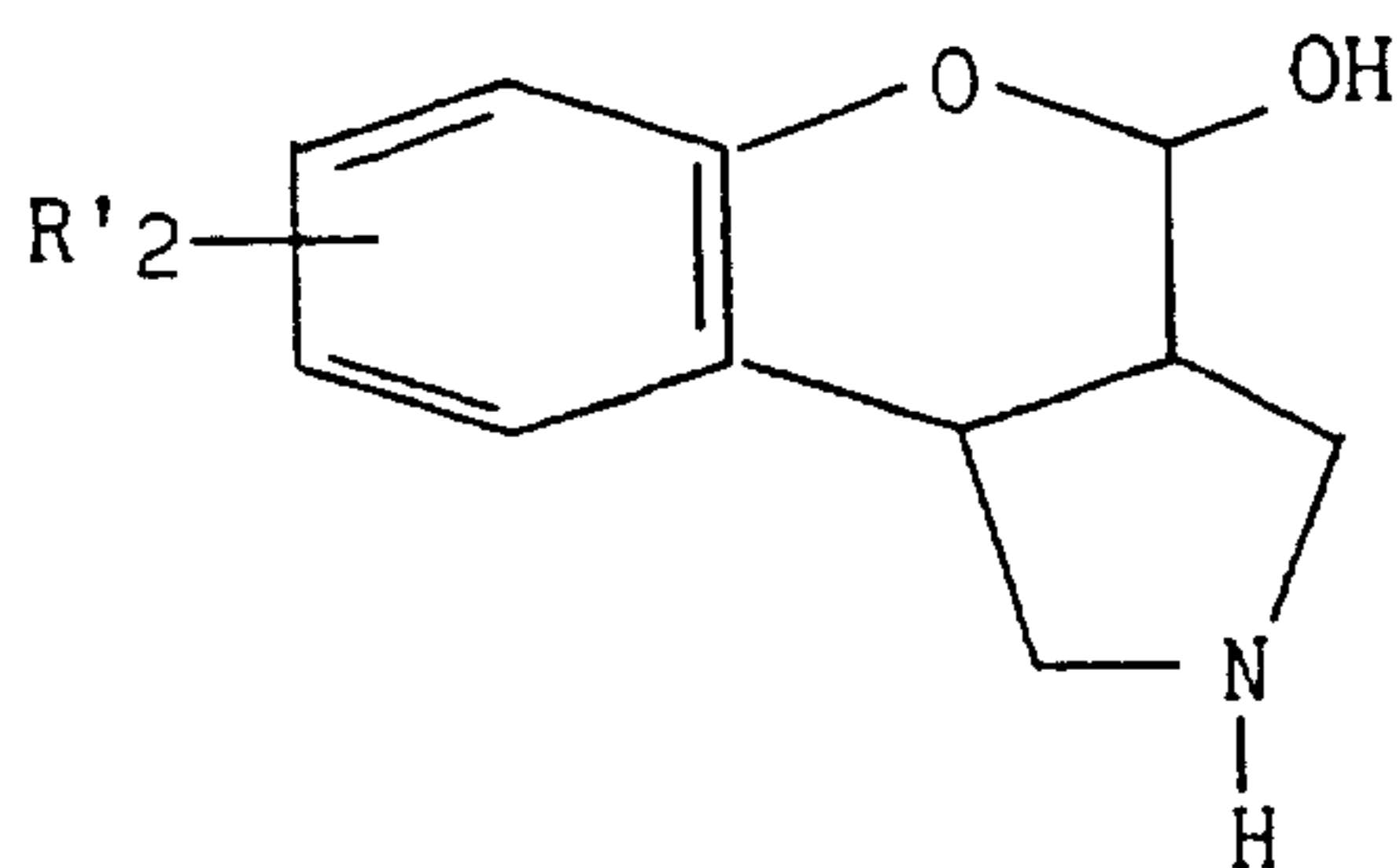


(XIII)

dans laquelle R'2 a la même signification que précédemment, qui est :

a soit :

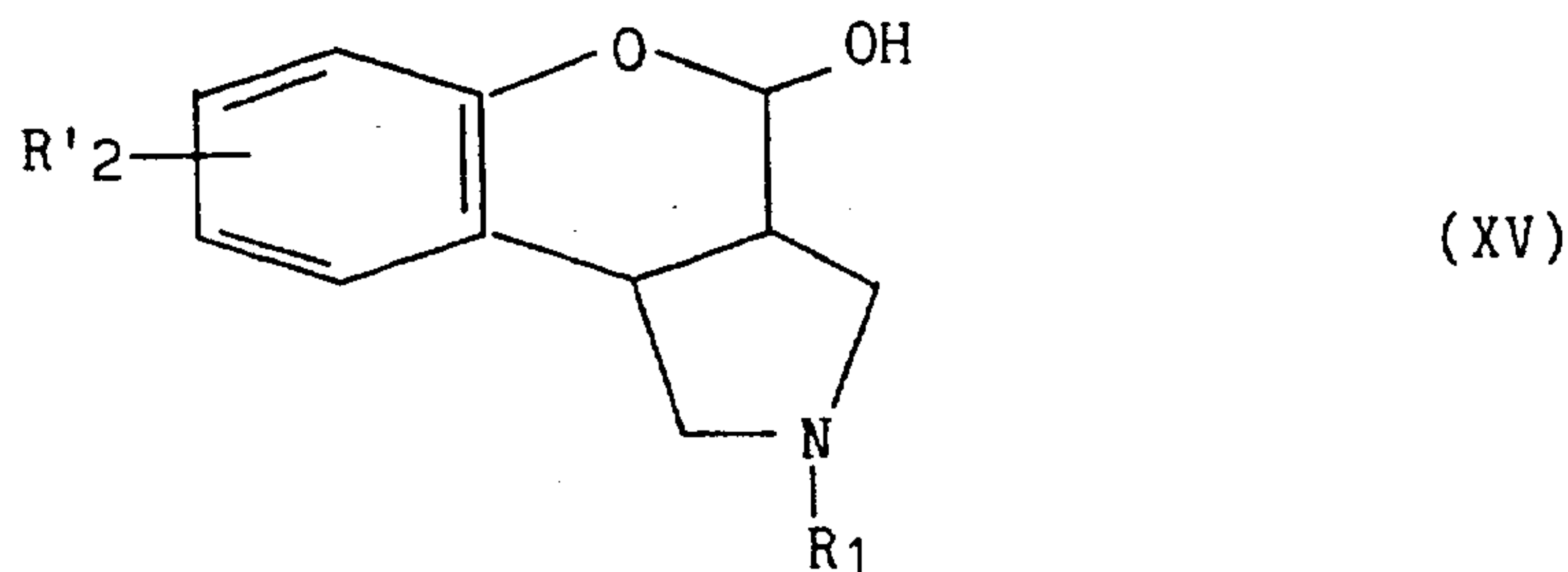
- ou bien transformé en composé de formule (XIV), par hydrogénation catalytique (Pd/c) dans du dioxane :



(XIV)

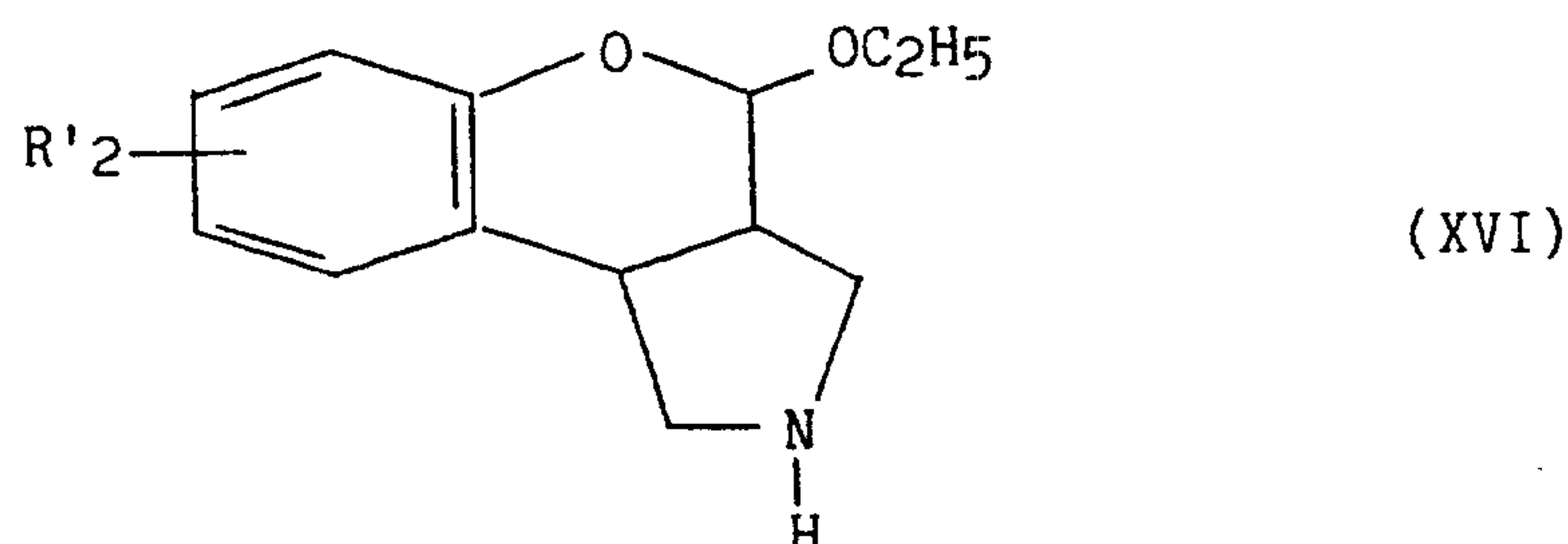
que l'on traite par un dérivé halogéné de formule R1X dans laquelle R1 a la même signification que dans la formule (I) et X représente un atome d'halogène, dans du chloroforme en présence de triéthylamine, pour conduire au composé de formule (XV) :

2089349

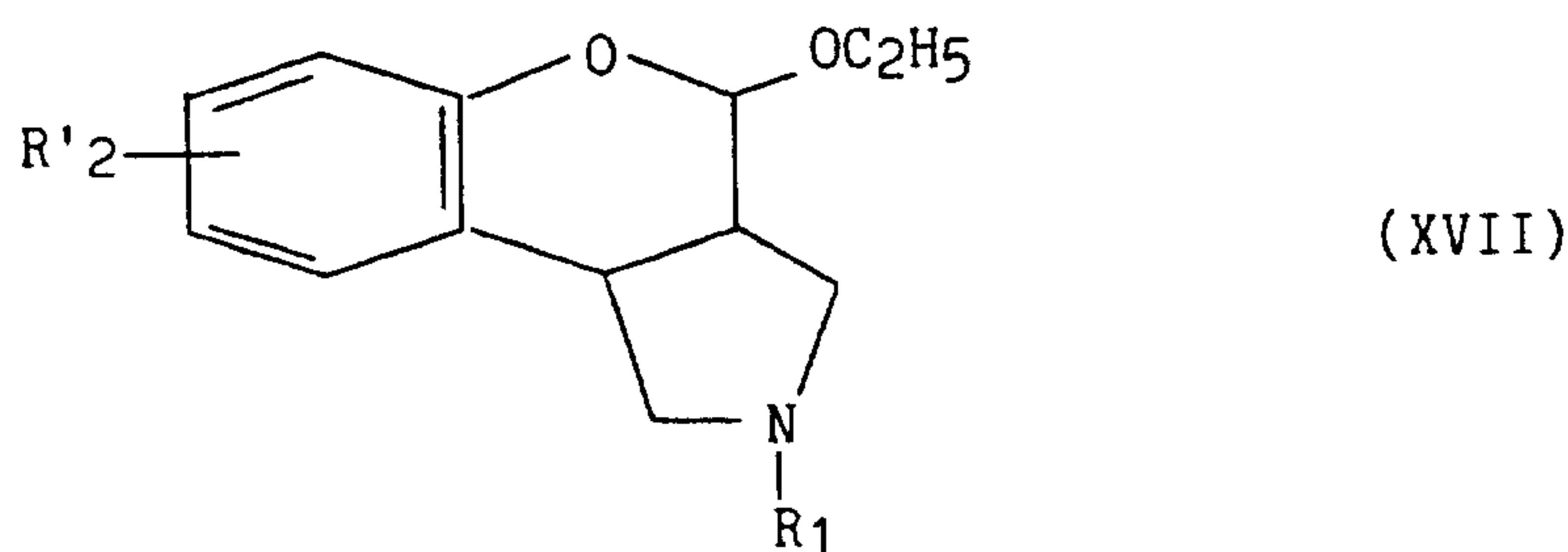


dans laquelle R'2 et R1 ont la même signification que précédemment,

- ou bien transformé en composé de formule (XVI), par hydrogénation catalytique (Pd/c) dans un milieu acide chlorhydrique/éthanol :



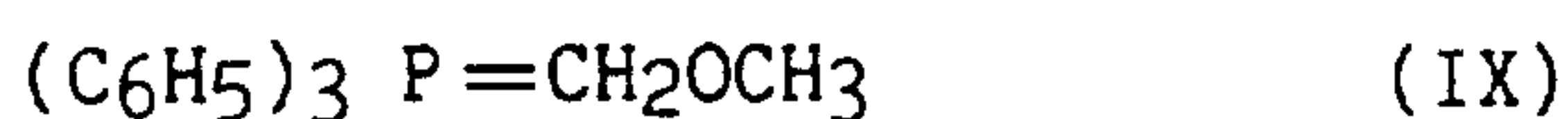
dans laquelle R'2 a la même signification que précédemment, que l'on traite par un dérivé halogéné de formule R1X, décrit précédemment, pour conduire au composé de formule (XVII) :



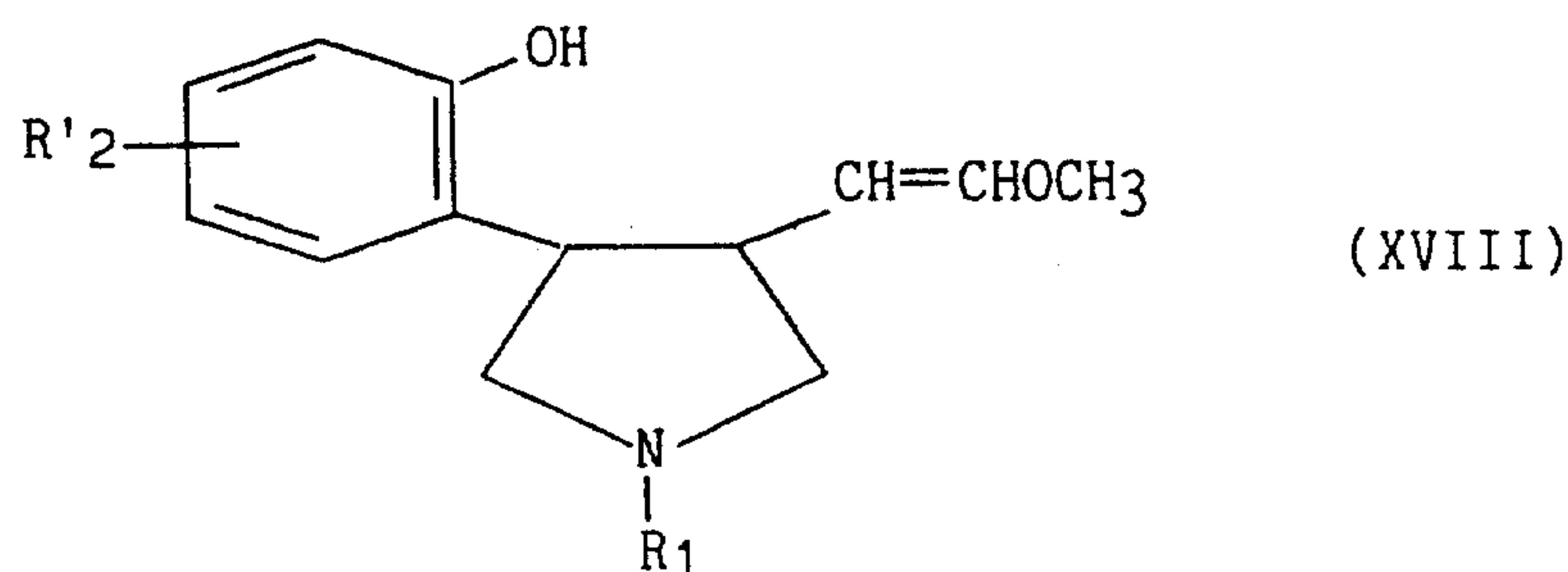
dans laquelle R'2 et R1 ont la même signification que précédemment, qui est traité par de l'acide trifluoroacétique, pour conduire au composé de formule (XV) décrit précédemment,

dérivé de formule (XV) qui est alors mis en réaction avec l'ylure de phosphore de formule (IX) préparé par réaction du sel de phosphonium correspondant,

en présence de terbutanolate de potassium dans du tétrahydrofurane,

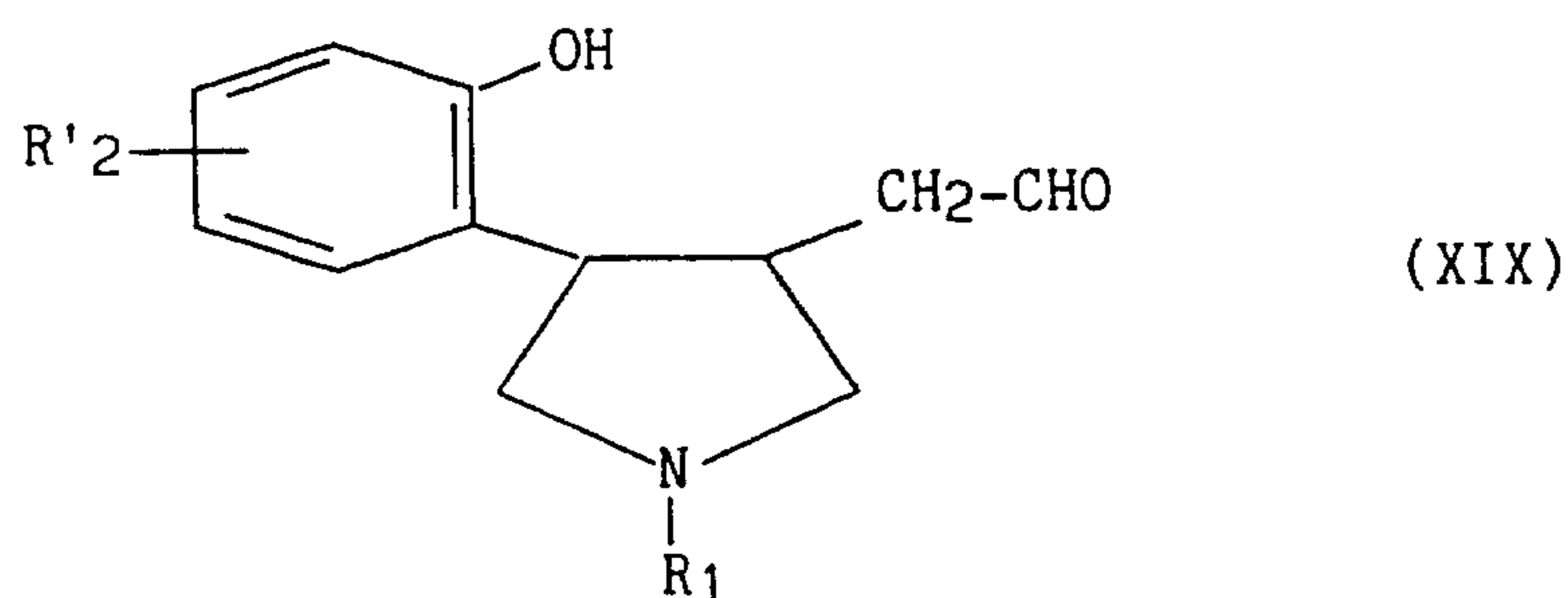


pour conduire au composé de formule (XVIII) :



dans laquelle R_1 et R'_2 ont la même signification que précédemment,
dont on sépare éventuellement les diastéréoisomères selon une technique
classique de séparation,

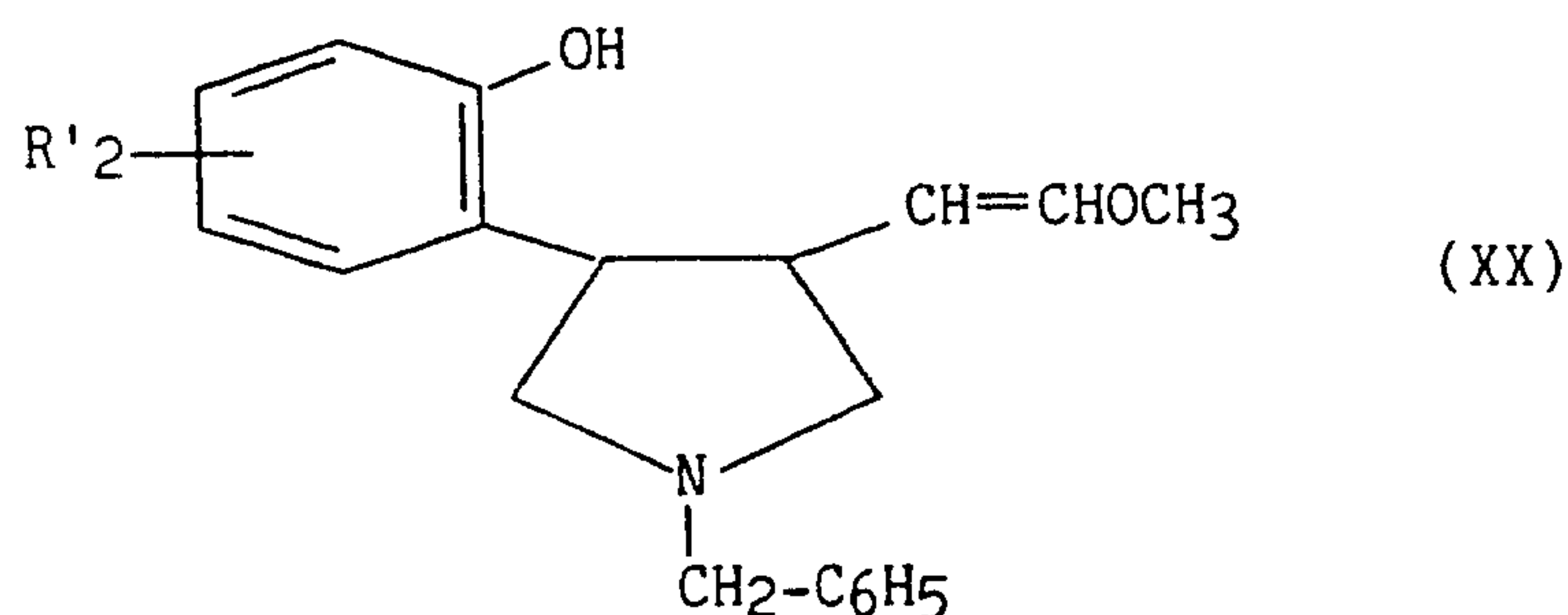
5 que l'on traite par de l'acide trifluoroacétique pour conduire à
l'aldéhyde de formule (XIX) :



dans laquelle R_1 et R'_2 ont la même signification que précédemment,
dont on sépare éventuellement les diastéréoisomères selon une technique
classique de séparation,

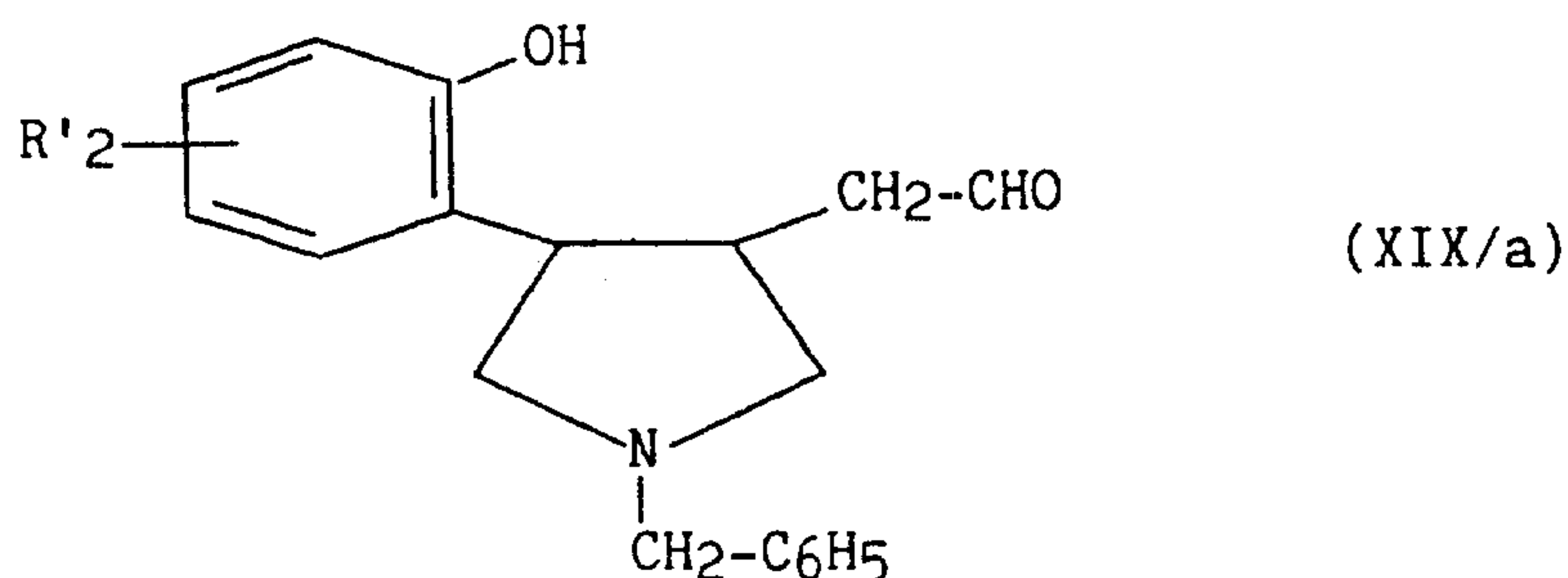
10 b soit mis en réaction avec l'ylure de phosphore de formule (IX) décrit
précédemment,

pour conduire au composé de formule (XX) :



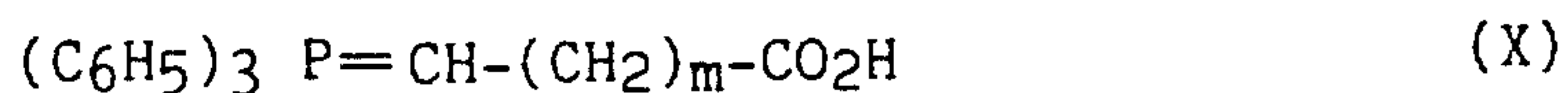
15 dans laquelle R'_2 a la même signification que précédemment,
dont on sépare éventuellement les diastéréoisomères selon une technique
classique de séparation,

que l'on traite par de l'acide trifluoroacétique,
pour conduire à l'aldéhyde de formule (XIX/a), cas particulier des
20 composés de formule (XIX) :

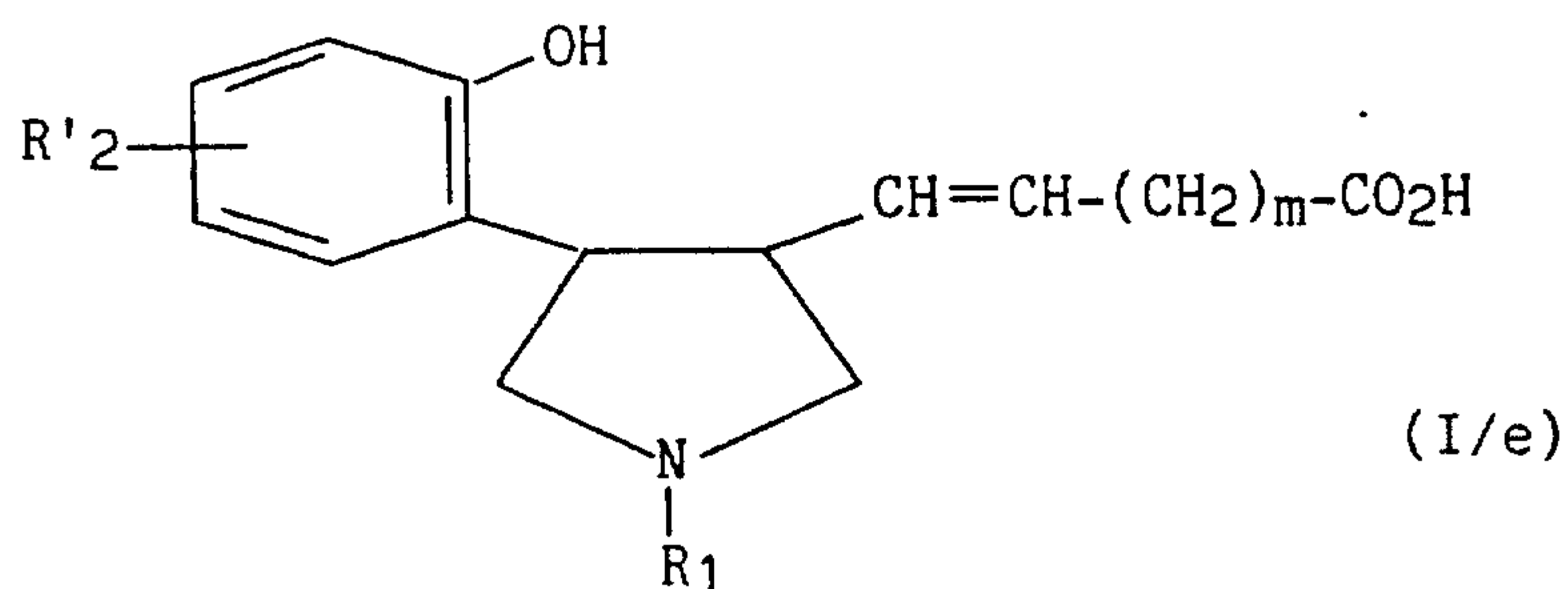
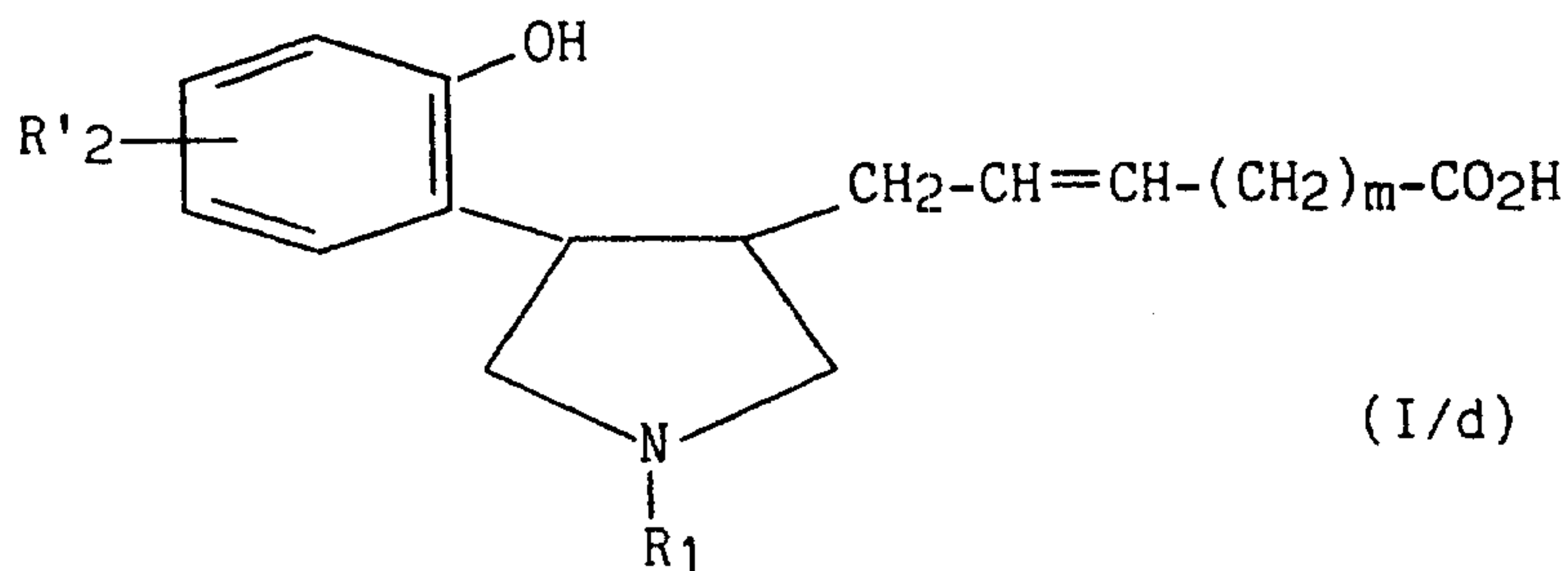


dans laquelle R'₂ a la même signification que précédemment, dont on sépare éventuellement les diastéréoisomères selon une technique classique de séparation,

- 5 composés de formule (XIII) ou (XIX), que l'on fait réagir avec un ylure de phosphore de formule (X) préparé par réaction du sel de phosphonium correspondant en présence de terbutanolate de potassium dans du tétrahydrofurane,

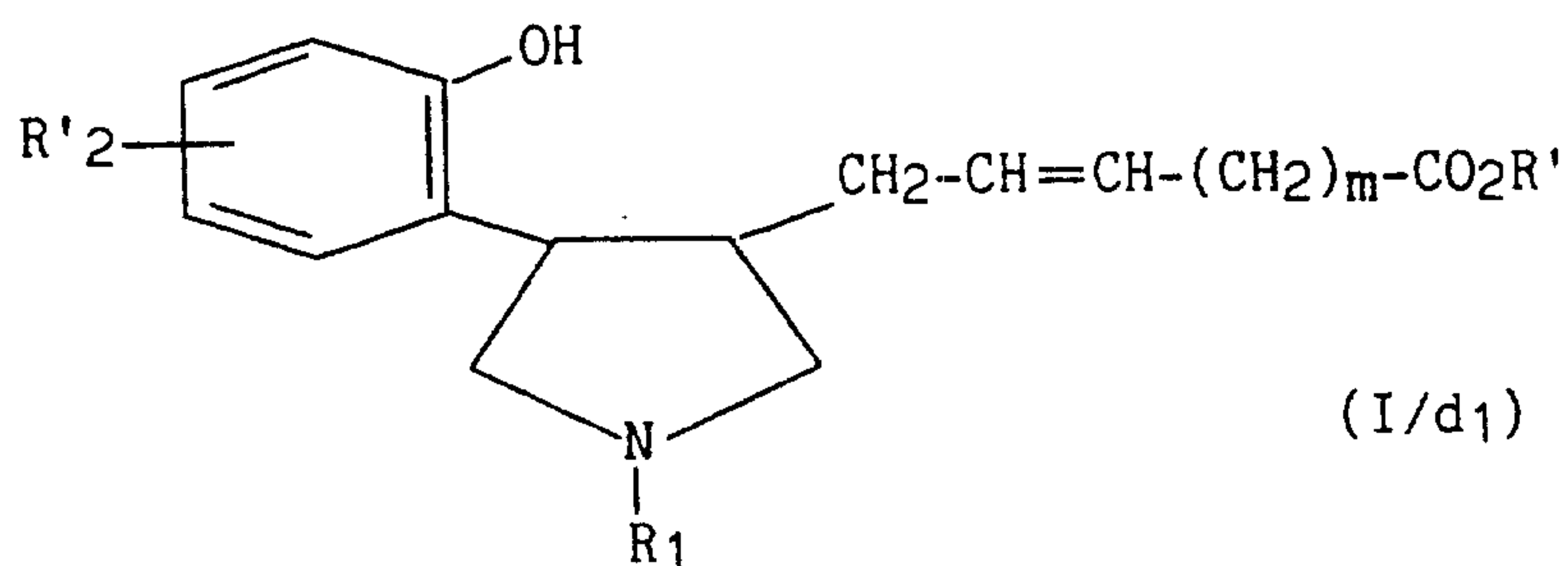


- 10 dans laquelle m a la même signification que dans la formule (I), pour conduire respectivement aux composés de formules (I/d) et (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :

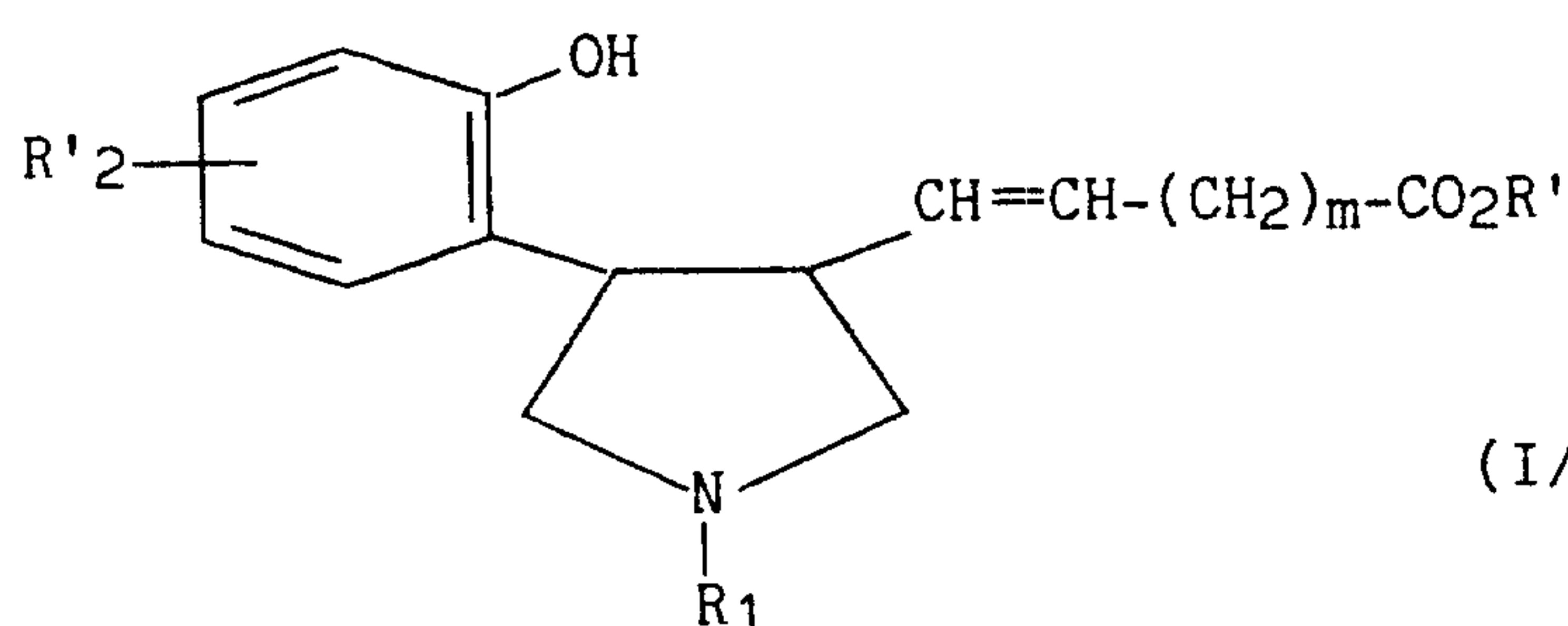


- 15 dans lesquelles R₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,
- que l'on estérifie, si on le souhaite, pour conduire aux composés de formules (I/d₁) et (I/e₁) correspondants :

2089349



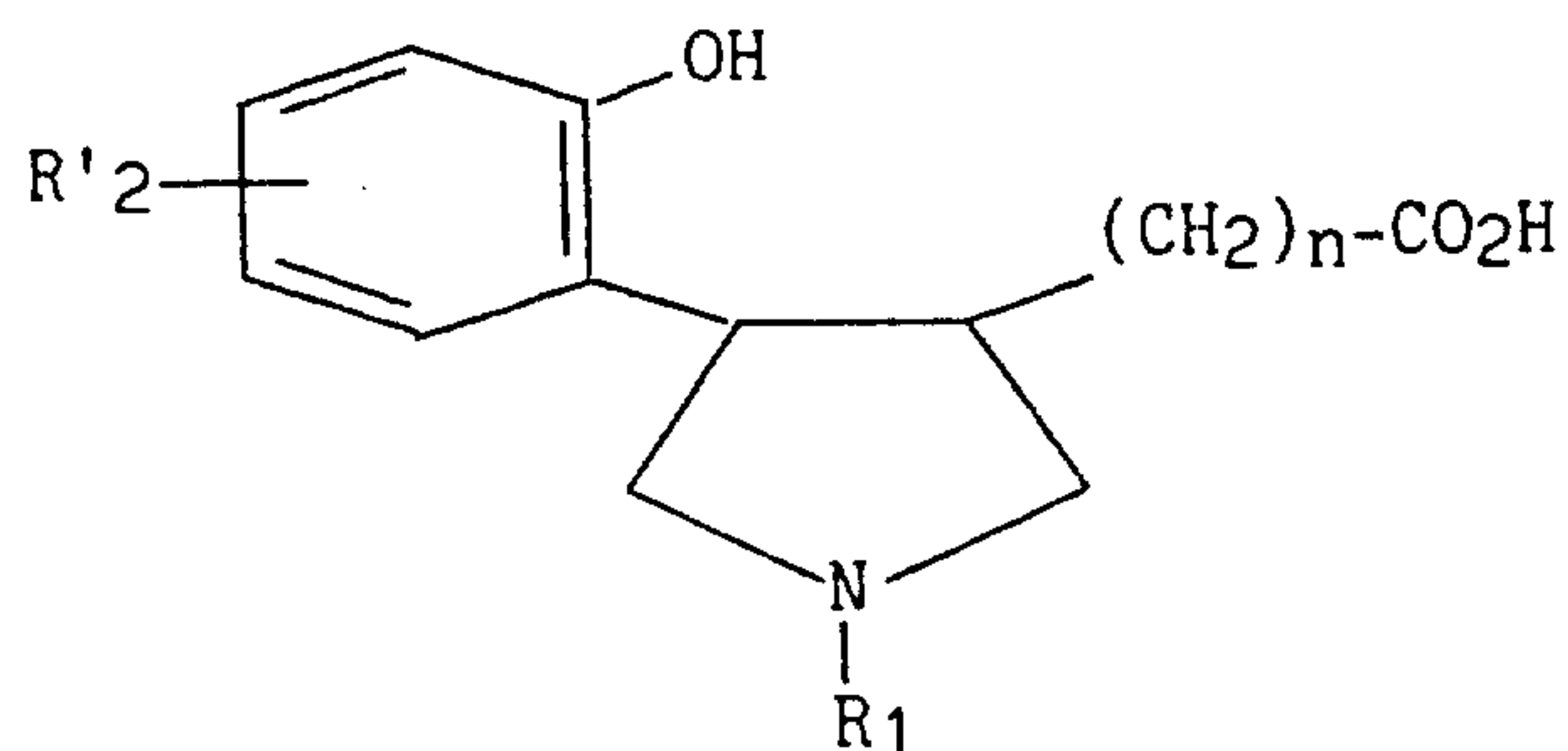
(I/d₁)



(I/e₁)

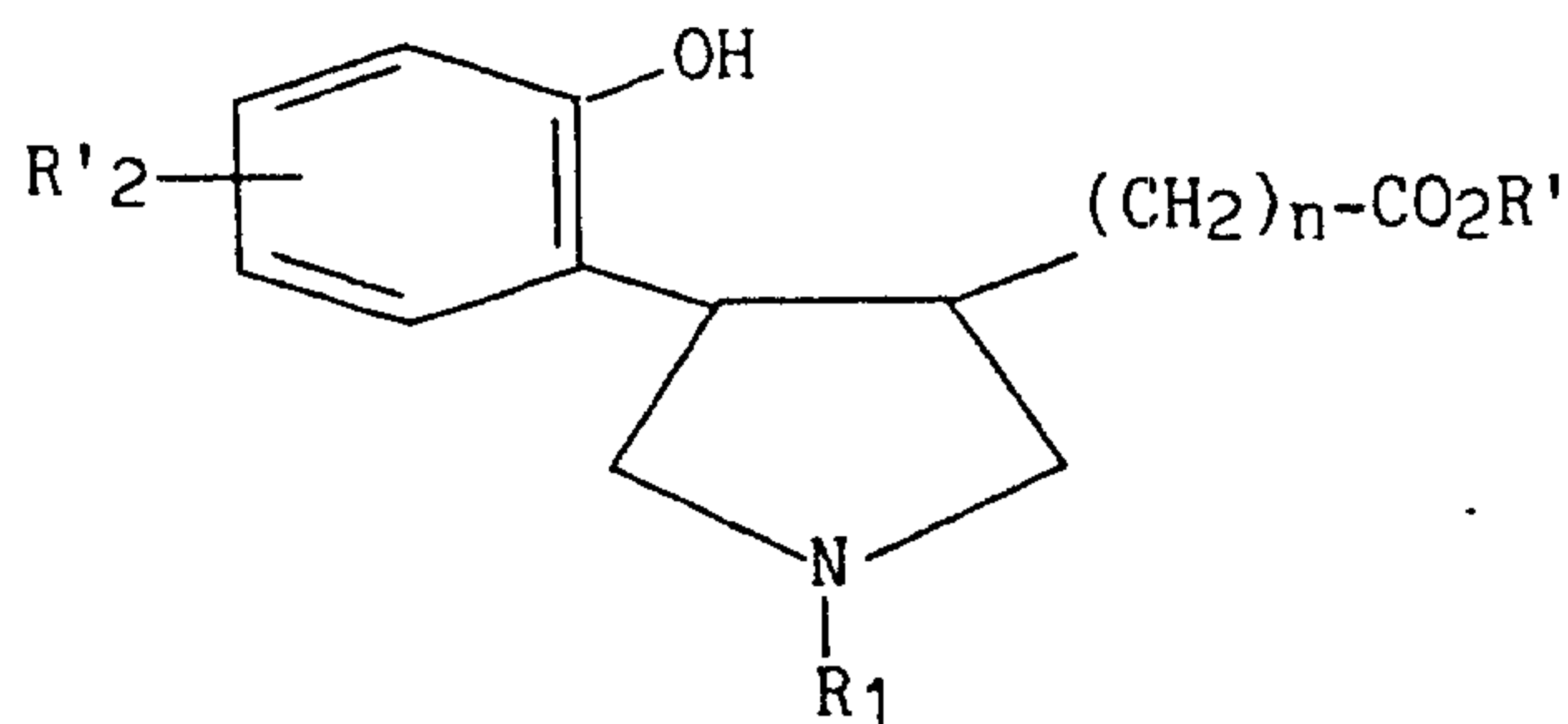
dans lesquelles R₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- 5 - dont on réduit éventuellement la double liaison par hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/f)

dans laquelle R₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment, et que l'on transforme, si on le souhaite, en ester correspondant de formule (I/f₁) :



(I/f₁)

dans laquelle R₁, R'₂ et R' ont la même signification que précédemment,

composés de formule (I/d), (I/d₁), (I/e), (I/e₁), (I/f) et (I/f₁) qui constituent l'ensemble des composés de formule (I'),

- qui, lorsque R'₂ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, peuvent être transformés, si on le désire, en composés de formule (I') dans lesquels R'₂ représente un groupement hydroxy,
- que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification,
- dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de purification,
- et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II), utilisés comme produits de départ sont préparés selon le procédé décrit dans J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1566, 1985 ou selon le procédé décrit dans Chem. Pharm. Bull, 33, 2762, 1985 et Organic Synthesis, 67, 133, 1988.

Les composés de formule (XII), utilisés comme produit de départ sont préparés en utilisant le procédé décrit dans Chem. Pharm. Bull, 33, 2762, 1985 et Organic Synthesis, 67, 133, 1988.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes. En particulier, ils sont capables d'inhiber l'agrégation plaquettaire induite par le U46619 (9,11-didéoxy-11 α ,9 α -époxyméthano-prostaglandine F_{2 α}), agoniste des récepteurs TXA₂, d'inhiber les contractions provoquées par le U46619 sur la trachée de cobaye et de prévenir in vivo les bronchoconstrictions induites par le U46619 chez le cobaye. En plus, les composés inhibent la synthèse de TXA₂ dans le sang du lapin.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale,

parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 10 et 200 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les lettres α et β signifient que les hydrogènes de la pyrrolidine sont en cis l'un par rapport à l'autre dans le cas de (3 α ,4 α) et en trans l'un par rapport à l'autre dans le cas de (3 α ,4 β).

EXEMPLE 1 : Acide (4Z)-5-[(3 α ,4 β)-1-Méthyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidin-3-yl]pent-4-énoïque, sel de sodium

Stade A : [(3 α ,4 β)-1-Méthyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidin-3-yl]formaldéhyde

A 20,8 mmoles de [(3 α ,4 β)-1-méthyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidin-3-yl]carboxylate de méthyle (préparé selon le procédé décrit dans J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1566, 1985) dans 160 ml de toluène et 40 ml de pentane, sont ajoutés à -78°C, 41,6 ml d'une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans l'hexane. Le milieu réactionnel est agité une heure à -78°C, puis traité par un mélange méthanol/eau (1/1). Après évaporation, les sels sont filtrés et lavés par de l'acétonitrile. Les filtrats sont alors évaporés. Le produit attendu est obtenu après purification sur colonne de silice en utilisant comme solvant d'élution un mélange dichlorométhane/ méthanol (90/10).

Rendement : 61 %

2089349

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	71,21	7,81	6,39
trouvé	70,94	7,60	6,22

5 Résonance magnétique nucléaire du proton (CDCl₃/TMS) :

La constante de couplage J entre les deux protons géminés 3 α et 4 β de la pyrrolidine est égale à 7,4 Hz.

Stade B : Acide (4Z)-5-[(3 α ,4 β)-1-Méthyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidin-3-yl]pent-4-énoïque, sel de sodium

10 A 5,5 mmoles de bromure de 3-carboxypropyltriphényl phosphonium dans 15 ml de tétrahydrofurane sont ajoutés lentement à température ambiante 11 ml d'une solution 1M de terbutylate de potassium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité 1 heure. 5,5 mmoles du composé obtenu au

15 stade précédent en solution dans 30 ml de THF sont alors ajoutées et l'ensemble est agité 2 heures. Le milieu réactionnel est alors traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après évaporation, une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium est ajoutée au résidu. Cette phase aqueuse est lavée par de l'éther et acidifiée à l'aide d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction au dichlorométhane, séchage et

20 évaporation, le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant d'élution un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5). L'acide est alors transformé en sel de sodium correspondant.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	65,58	7,12	4,50
trouvé	65,27	6,77	4,50

Les exemples 2 à 5 ont été obtenus en utilisant le même procédé que celui décrit pour l'exemple 1, en utilisant les produits de départ appropriés.

EXEMPLE 2 : Acide (4Z)-5-[(3 α ,4 β)-1-Méthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidin-3-yl]pent-4-énoïque, sel de sodium

2089349

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	64,20	6,40	4,68
trouvé	64,29	6,16	4,52

5 EXEMPLE 3 : Acide (4Z)-5-[(3 α ,4 β)-1-Méthyl-4-phényl-pyrrolidin-3-yl]pent-4-énoïque, sel de sodium

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	68,31	7,17	4,98
10 trouvé	68,02	6,84	5,09

EXEMPLE 4 : Acide (5Z)-6-[(3 α ,4 β)-1-Méthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidin-3-yl]hex-5-énoïque, sel de sodium

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
15 calculé	65,16	6,76	4,47
trouvé	65,29	6,90	4,09

EXEMPLE 5 : Acide (5Z)-6-[(3 α ,4 β)-1-Méthyl-4-phényl-pyrrolidin-3-yl]hex-5-énoïque, sel de sodium

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
20 calculé	69,13	7,51	4,74
trouvé	68,74	7,10	4,97

EXEMPLE 6 : Acide (5Z)-7-[(3 α ,4 α)-1-Méthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidin-3-yl]hept-5-énoïque, sel de sodium

2089349

Stade A : (3a,4a)-1-Méthyl-3-hydroxyméthyl-4-(4-fluorophényl)
pyrrolidine

A une suspension contenant 300 mmoles d'hydrure de lithium aluminium dans 800 ml de tétrahydrofurane et 200 ml d'éther éthylique sont ajoutées, à 10°C, 200 mmoles de [(3a,4a)-1-méthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidin-3-yl] carboxylate d'éthyle (préparé selon le procédé décrit dans J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1566, 1985) dans 100 ml de THF. L'ensemble est maintenu 30 minutes à 10°C puis traité successivement par 100 ml d'acétate d'éthyle puis 1 litre d'eau.

Après extraction par de l'éther, séchage et évaporation, le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (80/20).

Rendement : 90 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	68,87	7,70	6,69
trouvé	68,61	7,63	6,56

Résonance magnétique nucléaire du proton (CDCl₃/TMS) :

La constante de couplage J entre les deux protons géminés 3a et 4a de la pyrrolidine est égale à 7,5 Hz.

Stade B : (3a,4a)-1-Méthyl-3-chlorométhyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidine

Une solution contenant 95 mmoles du produit obtenu au stade précédent dans 300 ml de chloroforme est saturée par de l'acide chlorhydrique gazeux et portée 30 minutes à reflux. Après refroidissement à 30°C, une solution contenant 191 mmoles de chlorure de thionyle dans 90 ml de chloroforme est ajoutée lentement. L'ensemble est porté 3 heures à reflux. Le solvant est alors évaporé et le produit cristallise sous forme de chlorhydrate et est déplacé de son sel par de la soude et extrait au dichlorométhane.

Rendement : 95 % en chlorhydrate

2089349

Microanalyse élémentaire (chlorhydrate) :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	54,56	6,10	5,30	26,84
trouvé	54,34	5,91	5,27	26,60

5 Stade C : (3a,4a)-1-Méthyl-3-cyanométhyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidine

10 A 85 mmoles du produit obtenu au stade précédent dans 400 ml. de diméthylformamide sont ajoutées 153 mmoles de cyanure de tétrabutyl-ammonium. L'ensemble est porté 8 heures à 75°C puis hydrolysé. Après extraction au dichlorométhane, le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5).

Rendement : 80 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
15 calculé	71,47	6,87	12,83
trouvé	71,09	6,82	12,70

Résonance magnétique nucléaire du proton (CDCl₃/TMS) :

20 La constante de couplage J entre les deux protons géminés 3a et 4a de la pyrrolidine est égale à 7,5 Hz.

Stade D : [(3a,4a)-1-méthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidin-3-yl]acétaldéhyde

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit au stade A de l'exemple 1.

Rendement : 60 %

25 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	70,57	7,29	6,33
trouvé	70,64	7,48	6,20

Résonance magnétique nucléaire du proton (CDCl₃/TMS) :

30 La constante de couplage J entre les deux protons géminés 3a et 4a de la pyrrolidine est égale à 7,5 Hz.

2089349

Stade E : Acide (5Z)-7-[(3a,4a)-1-méthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidin-3-yl]hept-5-énoïque

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1 en utilisant les produits correspondants.

5 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	70,79	7,92	4,59
trouvé	70,40	7,88	4,29

10 EXEMPLE 6 BIS : Acide (5Z)-7-[(3a,4a)-1-Méthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidin-3-yl]hept-5-énoïque, sel de sodium

L'exemple 6 bis est le même que l'exemple 6 mais il est obtenu en utilisant un mode opératoire différent.

Stade A : (3a,4a)-1-Méthyl-3-hydroxyméthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidine

Ce stade est identique au stade A de l'exemple 6.

15 Stade B : (3a,4a)-1-Méthyl-3-(paratoluène-sulfonyloxy)méthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidine

20 A 95 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 300 ml de pyridine sont ajoutées à +10°C 104 mmoles de chlorure de paratoluène-sulfonyle. L'ensemble est agité une nuit à température ambiante puis hydrolysé par 1,2 l d'eau glacée. Après extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le produit attendu est recristallisé dans un mélange éther isopropylique/éther éthylique.

Rendement : 75 %

Microanalyse élémentaire :

25

	C %	H %	N %
calculé	62,74	6,05	3,85
trouvé	62,41	5,97	3,72

Stade C : (3 α ,4 α)-1-Méthyl-3-cyanométhyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidine

Dans 20 ml de diméthyl sulfoxyde sont ajoutées 13 mmoles du produit obtenu au stade précédent et 13 mmoles de cyanure de potassium. L'ensemble est chauffé à 110°C pendant 15 heures. Après évaporation, le résidu est repris par de l'eau et extrait au dichlorométhane. Le produit attendu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5).

Stades D et E :

Ces stades sont identiques aux stades D et E de l'exemple 6 et conduisent aux mêmes composés.

Les exemples 7 à 12 ont été obtenus selon le procédé décrit dans les exemples 6 ou 6 bis en utilisant les produits de départ correspondants.

EXEMPLE 7 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-Méthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	70,08	7,61	4,81
trouvé	69,87	8,12	5,03

EXEMPLE 8 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-Méthyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

EXEMPLE 9 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-Benzyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

EXEMPLE 10 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 β)-1-Méthyl-4-phényl-pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque, sel de sodium

2089349

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	67,02	7,56	4,59
trouvé	66,88	6,88	4,50

5 EXEMPLE 11 : Acide (5Z)-7-[(3 α ,4 β)-1-Méthyl-4-(4-fluorophényl)pyrrolidin-3-yl]hept-5-énoïque

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	70,79	7,92	4,59
10 trouvé	70,40	7,88	4,29

EXEMPLE 12 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 β)-1-Méthyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

EXEMPLE 13 : Acide (5Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-Benzyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-5-énoïque

15 Ce composé est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit pour l'exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	75,59	7,45	3,83
20 trouvé	75,22	7,19	3,72

EXEMPLE 14 : Acide (5Z)-7-[(3 α ,4 α)-1-Benzyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hept-5-énoïque

Stade A : (3 $\alpha\alpha$,9 $\beta\alpha$)-2-Benzyl-4-hydroxy-1,2,3,3 α ,4,9 β -hexahydro-benzopyrano[3,4-c]pyrrole

2089349

A une solution contenant 100 mmoles de 2-benzyl-4-oxoperhydro-benzopyrano[3,4-c]pyrrolidine (préparé selon le procédé décrit dans Chem. Pharm. Bull., 33, 2762, 1985 et Organic Synthesis, 67, 133, 1988) dans 800 ml de toluène sont ajoutées, à -75°C, 200 mmoles d'hydruure de diisobutylaluminium. L'ensemble est maintenu 45 minutes à -75°C puis traité pendant 30 minutes par une solution contenant 75 ml d'isopropanol et 225 ml de toluène. On ajoute alors 300 ml d'eau et l'agitation est maintenue 15 heures. Le milieu biphasique est décanté et filtré. Le produit attendu est extrait du brut par cristallisation dans de l'éther éthylique.

Rendement : 65 %

Point de fusion : 138°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	76,84	6,81	4,98
trouvé	76,78	6,95	5,06

Stade B : (3a,4a)-1-Benzyl-3-méthoxyvinyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidine

A 49,6 mmoles de chlorure de méthoxyméthyltriphényl phosphonium dans 160 ml de tétrahydrofurane sont additionnées lentement 49,6 ml d'une solution 1M de tertibutylate de potassium. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, 16,5 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont ajoutées. L'ensemble est abandonné 2 heures à température ambiante et 2 heures à +40°C puis traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après extraction à l'éther, séchage et évaporation, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme solvant d'élution le dichlorométhane.

Rendement : 62 %

Stade C : [(3a,4a)-1-Benzyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]acétaldéhyde

A 20,4 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés 6 ml d'eau, 12 ml d'acétonitrile et 6 ml d'acide trifluoroacétique. Après un

reflux de 2 heures, les solvants sont évaporés. On additionne 5 ml d'eau au résidu puis de la soude jusqu'à pH 10 et l'ensemble est maintenu 30 minutes sous agitation. Après extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu après chromatographie sur gel de silice en utilisant comme solvant d'élution un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2).

Rendement : 62 %

Stade D : Acide (5Z)-7-[(3 α ,4 α)-1-Benzyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hept-5-énoïque

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	75,96	7,70	3,69
trouvé	75,49	7,54	3,49

EXEMPLE 15 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-Benzyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Ce composé est obtenu selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 14.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	75,59	7,45	3,83
trouvé	75,24	7,43	4,02

EXEMPLE 16 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-nicotinoyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Stade A : (3 α ,9 β)-2-Benzyl-4-hydroxy-1,2,3,3 α ,4,9 β -hexahydro-benzyopyrano[3,4-c]pyrrole

20 8 9 3 4 9

Ce stade est identique au stade A de l'exemple 14.

Stade B : (3aa,9ba)-4-hydroxy-1,2,3,3a,4,9b-hexahydro-benzopyrano
[3,4-c]pyrrole, chlorhydrate

La débenzylation du composé obtenu au stade précédent est réalisée dans le
dioxane, à 60°C et pression atmosphérique, en présence d'acide
chlorhydrique gazeux et de 10 % en masse de palladium sur charbon à 10 %.
Le catalyseur est alors filtré et lavé par du diméthylformamide. Le
filtrat est évaporé. Le produit attendu est obtenu par transformation de
l'huile ainsi obtenue en chlorhydrate dans du dioxane.

Rendement : 90 %

Point de fusion : 168°C

Stade C : (3aa,9ba)-2-Nicotinoyl-4-hydroxy-1,2,3,3a,4,9b-hexahydro-
benzopyrano[3,4-c]pyrrole

A 176 mmoles de chlorure de l'acide nicotinique en solution dans le
chloroforme à 0°C, on ajoute 176 mmoles du composé obtenu au stade
précédent en solution dans le chloroforme en présence de 352 mmoles de
triéthylamine. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, 200 ml
d'eau sont ajoutés. La phase chloroformique est décantée, lavée à l'eau
acidulée, séchée et évaporée. Le produit attendu est obtenu après
purification de l'huile par chromatographie sur silice en utilisant comme
éluant l'éther éthylique.

Rendement : 85 %

Stade D : (3a,4a)-1-Nicotinoyl-3-méthoxyvinyl-4-(2-hydroxyphényl)
pyrrolidine

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au
stade B de l'exemple 14.

2089349

Rendement : 65 %

Stade E : [(3a,4a)-1-Nicotinoyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidinyl-3-yl]acétaldéhyde

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 14.

Rendement : 80 %

Stade F : Acide (4Z)-6-[(3a,4a)-1-nicotinoyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,47	6,31	7,37
trouvé	69,64	6,46	7,15

EXEMPLES 17 ET 18 :

EXEMPLE 17 : Acide (4Z)-6-[(3a,4a)-1-(4-chlorophénylsulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Stade A : (3aa,9ba)-2-Benzyl-4-hydroxy-1,2,3,3a,4,9b-hexahydro-benzopyrano[3,4-c]pyrrole

Ce stade est identique au stade A de l'exemple 14.

Stade B : (3aa,9ba)-4-Ethoxy-1,2,3,3a,4,9b-hexahydro-benzopyrano[3,4-c]pyrrole, chlorhydrate

Ce stade est identique au stade B de l'exemple 16 mais est effectué dans l'éthanol et la précipitation du chlorhydrate est réalisée en milieu dioxane/éther éthylique.

Rendement : 95 %

2089349

Stade C : (3 α ,9 β)-4-Chlorophénylsulfonyl-4-éthoxy-1,2,3,3 α ,4,9 β -benzopyrano[3,4-c]pyrrole

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 16.

Rendement : 85 %

Stade D : (3 α ,9 β)-2-(4-Chlorophénylsulfonyl)-4-hydroxy-1,2,3,3 α ,4,9 β -benzopyrano[3,4-c]pyrrole

45 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont hydrolysées dans 40 ml d'eau en présence de 40 ml d'acide trifluoroacétique et 70 ml d'acétonitrile au reflux pendant 5 heures.

Rendement : 90 %

Point de fusion : 156-158°C

Stade E : (3 α ,4 α)-1-(4-Chlorophénylsulfonyl)-3-méthoxyvinyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidine et (3 α ,4 β)-1-(4-chlorophénylsulfonyl)-3-méthoxyvinyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidine

Les produits attendus sont obtenus sous forme de mélange de diastéréoisomères en utilisant le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 14.

Rendement : 90 %

Stade F : [(3 α ,4 α)-1-(4-Chlorophénylsulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]acétaldéhyde et [(3 α ,4 β)-1-(4-chlorophénylsulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]acétaldéhyde

Les produits attendus sont obtenus en utilisant le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 14, en partant du mélange précédent.

Rendement : 90 %

Stade G : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-(4-chlorophénylsulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1, suivi d'une séparation HPLC dans les conditions suivantes : colonne : Lichrosorb RP18 ; éluant d'élution : méthanol/eau/acide perchlorique : 55/45/0,05.

Rendement : 35 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	58,73	5,38	3,11	7,88	7,13
trouvé	58,62	5,82	3,16	8,11	6,85

EXEMPLE 18 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 β)-1-(4-chlorophénylsulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Le produit attendu est obtenu lors de la séparation par HPLC décrite au stade G de l'exemple 17.

EXEMPLES 19 ET 20 :

EXEMPLE 19 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-isobutyroyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Stade A : (3 $\alpha\alpha$,9 $\beta\alpha$)-2-benzyl-4-hydroxy-1,2,3,3 α ,4,9 β -hexahydrobenzo-pyrano[3,4-c]pyrrole

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade A de l'exemple 14.

Stade B : (3 $\alpha\alpha$,9 $\beta\alpha$)-4-hydroxy-1,2,3,3 α ,4,9 β -hexahydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrole, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 16.

Stade C : (3 $\alpha\alpha$,9 $\beta\alpha$)-2-isobutyroyl-4-hydroxy-1,2,3,3 α ,4,9 β -hexahydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrole

2089349

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 16, en remplaçant le chlorure de l'acide nicotinique par le chlorure de l'acide isobutyrique.

Rendement : 90 %

5 Stade D : (3 α ,4 α)-1-isobutyroyl-3-méthoxyvinyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidine et (3 α ,4 β)-1-isobutyroyl-3-méthoxyvinyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidine

10 Les produits attendus sont obtenus sous forme de mélange de diastéréoisomères en utilisant le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 14.

Rendement : 75 %

Stade E : [(3 α ,4 α)-1-isobutyroyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidinyl-3-yl]acétaldéhyde et [(3 α ,4 β)-1-isobutyroyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidinyl-3-yl]acétaldéhyde

15 Les produits attendus sont obtenus en utilisant le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 14, en partant du mélange précédent.

Rendement : 85 %

Stade F : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-isobutyroyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl)]hex-4-énoïque

20 Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1 et est purifié par HPLC (phase inverse C18) en utilisant comme éluant un mélange méthanol/eau/acide perchlorique (55/45/0,05).

Microanalyse élémentaire :

25 C % H % N %
calculé 69,54 7,88 4,05
trouvé 69,01 7,55 3,94

EXEMPLE 20 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 β)-1-isobutyroyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Le produit attendu est obtenu lors de la séparation par HPLC décrite au stade F de l'exemple 19.

5 Résonance magnétique nucléaire du proton (pyridine/TMS) :

La constante de couplage J entre les deux protons éthyléniques est égale à 10,8 Hz.

EXEMPLE 21 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-4-(2-hydroxyphényl)-1-[(pyridin-3-yl)méthyl]pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

10 Stade A : (3 $\alpha\alpha$,4 $\beta\alpha$)-2-[(pyridin-3-yl)méthyl]4-oxoperhydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrolidine

Ce composé est préparé selon le procédé décrit dans Chem. Pharm. Bull., 33, 2762, 1985 et Organic Synthesis, 67, 133, 1988 en remplaçant la benzylamine par de la 3-aminométhylpyridine.

15 Rendement : 65 %

Point de fusion (base) : 70-72°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	72,84	5,75	9,99
20 trouvé	72,10	5,49	10,03

Stade B : (3 $\alpha\alpha$,9 $\beta\alpha$)-2-[(pyridin-3-yl)méthyl]4-hydroxy-1,2,3,3 α ,4,9 β -hexahydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrole

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade A de l'exemple 14.

25 Rendement : 80 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	72,32	6,43	9,92
trouvé	72,91	6,81	9,56

2089349

Stade C : (3 α ,4 α)-1-(pyridin-3-yl)méthyl-3-méthoxyvinyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidine

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 14.

Rendement : 70 %

Stade D : [(3 α ,4 α)-1-(pyridin-3-yl)méthyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidinyl-3-yl]acétaldéhyde

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 14.

Rendement : 45 %

Stade E : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 β)-4-(2-hydroxyphényl-1-[(pyridin-3-yl)méthyl]pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1.

Rendement : 40 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	72,11	7,15	7,64
trouvé	72,28	6,83	7,84

EXEMPLE 22 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-phénylaminocarbonyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Stade A : (3 α ,9 β)-2-benzyl-4-hydroxy-1,2,3,3 α ,4,9 β -hexahydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrole

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade A de l'exemple 14.

Stade B : (3aa,9bβ)-4-hydroxy-1,2,3,3a,4,9b-hexahydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrole, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 16.

5 Stade C : (3aa,9ba)-4-phénylaminocarbonyl-4-éthoxy-1,2,3,3a,4,9b-hexahydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrole

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 16.

Rendement : 60 %

10 Stade D : (3aa,9ba)-4-phénylaminocarbonyl-4-hydroxy-1,2,3,3a,4,9b-hexahydrobenzopyrano[3,4-c]pyrrole

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit au stade D de l'exemple 17.

Rendement : 60 %

15 Point de fusion : 238-240°C

Stade E : (3a,4a)-1-phénylaminocarbonyl-3-méthoxyvinyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidine

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 14.

20 Rendement : 75 %

Stade F : [(3a,4a)-1-phénylaminocarbonyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidiny-3-yl]acétaldéhyde

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 14.

2089349

Rendement : 95 %

Stade G : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-phénylaminocarbonyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1.

Rendement : 55 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,85	6,88	7,08
trouvé	69,75	6,89	7,10

EXEMPLE 23 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-heptanoyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Ce composé est obtenu selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 16.

Rendement : 36 %

EXEMPLES 24 ET 25 :

EXEMPLE 24 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-[(isoquinol-5-yl)sulfonyl]-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Ce composé est obtenu selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 19.

Rendement : 25 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	64,36	5,62	6,00	6,87
trouvé	64,11	5,54	6,11	6,75

2089349

EXEMPLE 25 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 β)-1-[(isoquinol-5-yl)sulfonyl]-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Le produit attendu est obtenu lors de la séparation par HPLC du composé de l'exemple 24.

5 Rendement : 20 %

EXEMPLE 26 : Acide 4Z-6-[1-(4-chlorophénylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Stade A : Chlorhydrate de 3-cyanométhyl pyrrolidine

10 La débenzylation catalytique en présence d'hydrogène et de charbon palladié du chlorhydrate de la 3-cyanométhyl 1-benzyl pyrrolidine, dans l'éthanol, conduit à l'obtention du composé désiré.

Rendement : 95 %

Stade B : 3-cyanométhyl 1-(4-chlorophénylsulfonyl) pyrrolidine

15 L'acylation dans le chloroforme de 36,6 g (0,25 mole) de chlorhydrate de 3-cyanométhyl pyrrolidine par 52,7 g (0,25 mole) de chlorure de l'acide parachlorophényl sulfonique en présence de 50,5 g (0,5 mole) de triéthylamine conduit à l'obtention de 72 g d'un solide qui est purifié par chromatographie sur silice Merck 70-230 mesh en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane-méthanol 99/1 v/v.

20 Rendement : 65 %

Stade C : [1-(4-chlorophénylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]acétaldéhyde

25 10 g (0,035 mole) du composé obtenu au stade précédent sont mis en solution dans 150 ml de dichlorométhane refroidit à -60°C. Additionner à cette solution 159 ml d'hydruure de diisobutylaluminium 1M dans l'hexane, puis hydrolyser 2 heures plus tard par 67 ml de méthanol, 1 l d'éther

éthylque, 67 ml de solution saturée de chlorure de sodium et 48 g de sulfate de sodium. Après filtration et concentration, on obtient 10 g de l'aldéhyde désire.

Rendement : 100 %

5 Stade D : Acide (R,S)-4Z-6-[1-(4-chlorophénylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

10 Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1 mais en utilisant 2 moles de bromure de 3-carboxypropyltriphényl phosphonium et 4 moles de terbutylate de potassium pour 1 mole du composé du stade précédent.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	53,70	5,63	3,91	9,91	8,96
trouvé	53,99	5,74	4,22	9,62	9,01

15 EXEMPLE 27 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-[(quinol-8-yl)sulfonyl]-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Ce composé est obtenu selon les mêmes procédés que ceux décrits dans l'exemple 28.

Rendement : 30 %

20 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	64,36	5,62	6,00	6,87
trouvé	64,22	5,88	6,12	6,62

25 EXEMPLE 28 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Stade A : (3 α ,4 α)-1-benzyl-3-hydroxyméthyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidine

2089349

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade A de l'exemple 6 mais en utilisant le [(3a,4a)-1-benzyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidin-3-yl]carboxylate de méthyle (préparé selon le procédé décrit dans J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1566, 1985) comme matière première.

Rendement : 93 %

Point de fusion : 75 °

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	76,74	7,80	4,71
trouvé	76,78	7,82	5,07

Stade B : (3a,4a)-1-benzyl-3-chlorométhyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidine

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 6.

Rendement : 93 %

Point de fusion : 207-209°C (chlorhydrate)

Microanalyse élémentaire (chlorhydrate) :

	C %	H %	N %	Cl %	Cl %
calculé	64,78	6,58	3,98	20,13	10,06
trouvé	64,59	6,46	4,01	20,21	10,02

Stade C : (3a,4a)-1-benzyl-3-cyanométhyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidine

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 6.

Rendement : 90 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	78,40	7,24	9,14
trouvé	78,45	7,17	9,18

2089349

Stade D : (3a,4a)-3-cyanométhyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidine

La débenzylation du composé obtenu au stade précédent est réalisée dans l'éthanol, à 30°C et pression atmosphérique, en présence d'acide chlorhydrique gazeux et de 10 % en masse de charbon palladié à 10 %. Le catalyseur est alors filtré, le filtrat évaporé et les cristaux sont filtrés.

Rendement : 98 %

Stade E : (3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-3-cyanométhyl-4-(2-méthoxyphényl)pyrrolidine

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 16.

Rendement : 85 %

Stade F : (3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-3-cyanométhyl-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidine

Additionner à -30°C, 240 ml (0,24 mole) d'une solution 1M de tribromure de bore dans le dichlorométhane à une solution chloroformique de 20,5 g (0,0475 mole) du composé obtenu dans l'étape précédente. Après 12 heures à température ambiante ajouter 100 ml d'eau puis 90 ml de lessive de soude à 10°C. Décanter la phase organique à pH 7 puis l'évaporer après séchage sur sulfate de sodium. Le produit est purifié par chromatographie sur silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane-méthanol 98/2 v/v.

Rendement : 45 %

Stade G : [(3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]acétaldéhyde

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade A de l'exemple 1.

2089349

Rendement : 75 %

Stade H : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl)]hex-4-énoïque

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1.

Rendement : 25 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	67,08	5,85	3,01	6,89
trouvé	66,80	6,10	2,89	6,58

EXEMPLE 29 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-(napht-2-yl-sulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl)]hex-4-énoïque

Ce composé est obtenu selon les mêmes procédés que ceux décrits dans l'exemple 28.

Rendement : 25 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	67,08	5,85	3,01	6,89
trouvé	66,81	6,01	3,14	7,21

EXEMPLE 30 : Acide (5Z)-7-[(3 α ,4 α)-1-[(isoquinolyl-5-yl)sulfonyl]-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl)]hept-5-énoïque

Ce composé est obtenu selon les mêmes procédés que ceux décrits dans l'exemple 28.

Rendement : 20 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	64,98	5,87	5,83	6,67
trouvé	64,66	6,15	5,68	6,67

EXEMPLE 31 : Acide (4Z)-6-[(3 α ,4 α)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-4-(2-hydroxy-5-méthylphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Stade A : (3 α ,4 α)-1-benzyl-3-hydroxy-méthyl-4-(2-méthoxy-5-méthylphényl)pyrrolidine

5 Le produit attendu est obtenu par le même procédé que celui décrit au stade A de l'exemple 6, le produit de départ étant la [(3 α ,4 α)-1-benzyl-4-(2-méthoxy-5-méthylphényl)pyrrolidin-3-yl]carboxylate de méthyle (préparé selon le même procédé décrit dans J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1566, 1985).

Rendement : 93 %

10 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	77,14	8,09	4,50
trouvé	76,86	7,99	4,32

15 Stade B : (3 α ,4 α)-1-benzyl-3-chlorométhyl-4-(2-méthoxy-5-méthylphényl)pyrrolidine

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 6.

Rendement : 82 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	72,82	7,33	4,25	10,75
trouvé	72,62	7,10	4,36	11,02

Stade C : (3 α ,4 α)-1-benzyl-3-cyanométhyl-4-(2-méthoxy-5-méthylphényl)pyrrolidine

25 Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 6.

Rendement : 63 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	68,55	5,75	6,66	7,62
trouvé	68,28	5,82	6,42	7,73

5 Stade D : (3a,4a)-3-cyanométhyl-4-(2-méthoxy-5-méthylphényl)pyrrolidine

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade D de l'exemple 28.

Stade E : (3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-3-cyanométhyl-4-(2-méthoxy-5-méthylphényl)pyrrolidine

10 Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade C de l'exemple 16.

Rendement : 78 %

Stade F : (3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-3-cyanométhyl-4-(2-hydroxy-5-méthylphényl)pyrrolidine

15 Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade F de l'exemple 28.

Rendement : 62 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
20 calculé	67,96	5,45	6,89	7,88
trouvé	67,72	5,58	6,71	7,63

Stade G : [(3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-4-(2-hydroxy-5-méthylphényl)pyrrolidin-3-yl]acétaldéhyde

25 Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade A de l'exemple 1.

Rendement : 78 %

Stade H : Acide (4Z)-6-[(3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-4-(2-hydroxy-5-méthylphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1.

Rendement : 38 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	67,62	6,09	2,92	6,68
trouvé	67,35	5,89	3,07	6,74

EXEMPLE 32 : Acide (4Z)-6-[(3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-4-(2-méthoxy-5-méthylphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Les stades A, B, C, D et E sont identiques aux stades A, B, C, D et E de l'exemple 31.

Stade F : [(3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-4-(2-méthoxy-5-méthylphényl)pyrrolidin-3-yl]acétaldéhyde

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade A de l'exemple 1.

Rendement : 83 %

Stade G : Acide (4Z)-6-[(3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-4-(2-méthoxy-5-méthylphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit au stade B de l'exemple 1.

Rendement : 36 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	68,13	6,33	2,84	6,49
trouvé	68,02	6,41	2,68	6,55

2089349

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

EXEMPLE 33 : Agrégation plaquettaire

Les lapins (2-3 kg) sont anesthésiés avec du sodium pentobarbital (30 mg/kg i.v.). Après cannulation de l'artère carotide gauche, le sang est prélevé sur citrate de sodium (0.109 M) (1 vol. de citrate pour 9 vol. de sang).

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est obtenu par centrifugation (20°C) à 250 g pendant 20 minutes et le plasma pauvre en plaquettes (PPP) par centrifugation à 1000 g (10 min). Le nombre des plaquettes (PL) dans le PRP est ajusté entre 300-350000 pl/mm³ par dilution avec du PPP autologue. Le PRP est conservé à la température de la pièce jusqu'au moment du test et est utilisé dans les 4 heures qui suivent le prélèvement.

L'agrégation plaquettaire est réalisée à 37°C dans des tubes en verre siliconés à l'aide d'un agrégomètre. Le PRP et les PL sont agités à 1000 rpm (révolution par minute). Afin d'étudier l'activité des antagonistes du thromboxane, le PRP est incubé 1 min à 37°C, puis l'antagoniste est ajouté pour une durée de 3 min avant l'addition de l'agoniste U46619 (1.2 µM). Le volume final de la cuve est alors de 250 µl. L'intensité de l'agrégation plaquettaire est établie en prenant l'amplitude maximale de tracés agrégants et est exprimée en pourcentage de transmission lumineuse (% T). L'activité des antagonistes est exprimée en IC₅₀, c'est-à-dire la concentration de la substance qui induit 50 % d'inhibition de la réponse agrégante induite par le U46619.

Lors de ce test, l'IC₅₀ des composés des exemples 18, 22, 24, 25, 28 et 30 sont les suivants :

exemple 18 :	5,4	10 ⁻⁶ M
exemple 22 :	4	10 ⁻⁶ M
exemple 24 :	0,8	10 ⁻⁶ M
exemple 25 :	5	10 ⁻⁶ M
exemple 28 :	0,5	10 ⁻⁶ M
exemple 30 :	0,5	10 ⁻⁶ M

2089349

EXEMPLE 34 : Détermination des valeurs des pA_2 sur la trachée de cobaye

Des cobayes mâles albinos de 400-500 grammes ont été sacrifiés par un coup sur la nuque et par élongation cervicale. La gorge est ouverte et la trachée est rapidement prélevée et puis découpée en anneaux de deux cartilages. Ces anneaux sont montés entre deux crochets dans des cuves thermostatées à 37°C contenant du liquide physiologique (composition en mM: NaCl 118 ; NaHCO₃ 25 ; Glucose 10 ; KCl 4.7 ; CaCl₂ 1.25 ; MgSO₄ 1.19 ; KH₂PO₄ 1.14).

La solution physiologique est bullée par un mélange de 95 % O₂ - 5 % CO₂. Le crochet inférieur constitue le point fixe tandis que le crochet supérieur est relié à un capteur de force isométrique. Les tissus sont mis sous une tension de base de 3,5 grammes. Les substances pharmacologiques étudiées sont préparées immédiatement avant l'usage. Les drogues sont solubilisées dans l'eau ou dans le diméthylsulfoxyde.

Après le montage, les préparations sont laissées en repos pendant 90 minutes, des rinçages étant effectués toutes les 30 minutes. Après réajustement de la tension de base, une contraction provoquée par une dose unique d'agoniste (U46619 ; 10⁻⁵M) est provoquée afin de régulariser les contractions suivantes. Après lavage et retour à la ligne de base, une première courbe effet/concentration est réalisé par adjonction de doses cumulatives d'U46619 (10⁻⁹M à 10⁻⁵M ; l'espacement entre les doses est d'un demi-log). Cette première expérience permet de calculer la concentration efficace 50 % (EC₅₀) "témoin".

Cette EC₅₀ est calculée en routine de la manière suivante : les valeurs de tension sont d'abord converties en pourcentages par rapport à l'effet maximum, ces pourcentages sont ensuite reportés sur un graphique avec les pourcentages en ordonnée et les log (concentration) en abscisse. Une régression linéaire est alors effectuée sur les points compris entre 10 % et 90 % (ce qui correspond à la partie linéaire de la courbe sigmoïde). La concentration correspondant au demi effet maximum (50 %) peut être facilement calculée à l'aide des paramètres de la droite.

2089349

Après lavage et retour à la ligne de base, l'organe est mis en contact avec l'antagoniste (8 concentrations différentes pour chaque organe) pendant 20 minutes. Une deuxième courbe effet/concentration est alors réalisée en présence de l'antagoniste et l'EC₅₀ "traité" peut alors être calculée. On dispose ainsi de tous les éléments permettant le calcul du pA₂ (antagonisme compétitif) ou pD₂ (antagonisme non compétitif).

Le pA₂ (qui représente le logarithme négatif de la concentration d'antagoniste en présence de laquelle il faut 2 fois plus d'agoniste pour obtenir le même effet) est déterminé en reportant sur un graphe les valeurs de $\log \left(\frac{L}{l} - 1 \right)$ par rapport à $\log$ (concentration d'antagoniste) avec L = effet en présence d'antagoniste et l = effet témoin.

Lors de ce test, les valeurs des pA₂ des composés des exemples 14 et 18 sont les suivantes :

exemple 14 : 6,55

exemple 18 : 8,10

exemple 19 : 6,7

exemple 21 : 5,8

exemple 23 : 7,7

exemple 24 : 9,5

exemple 28 : 8,8

EXEMPLE 35 : IC₅₀ sur la pression trachéale chez le cobaye

Des cobayes albinos mâles (350-400 g) soumis à une diète hydrique de 18 heures sont anesthésiés au carbamate d'éthyle (1.25 g/kg i.p.). Un cathéter est introduit dans l'artère carotide afin de mesurer la pression artérielle au moyen d'une cellule de pression. Un deuxième cathéter est introduit dans la veine jugulaire et sert à injecter les substances pharmacologiques. La trachée est cannulée et le cobaye est mis en respiration assistée au moyen d'un respirateur. La température de l'animal est maintenue à 37°C à l'aide d'une couverture thermostatée. Une aiguille piquée dans la cannule trachéale est reliée à une cellule de pression et permet d'enregistrer la pression trachéale.

2089349

5 Les cobayes sont prétraités par la d-tubocurarine (1 mg/kg i.v.) et par l'indométhacine (10 mg/kg i.v.). Injectée à la dose de 2 µg/kg i.v., le U46619 provoque une bronchoconstriction qui entraîne une augmentation de la pression trachéale et induit une augmentation de la pression artérielle. Les réponses au U46619 sont réversibles et reproductibles si les injections sont effectuées toutes les 10 minutes.

10 Les antagonistes des récepteurs au thromboxane sont injectés 5 minutes avant les injections d'U46619. La dose d'antagoniste inhibant de 50 % l'augmentation de la pression trachéale causée par le U46619 est recherchée (IC₅₀).

15 exemple 13 : 2,28 mg/kg
exemple 14 : 1,02 mg/kg
exemple 15 : 0,177 mg/kg
exemple 18 : 0,030 mg/kg
exemple 19 : 0,1 mg/kg
exemple 20 : 1,31 mg/kg
exemple 21 : 1,03 mg/kg
exemple 22 : 1,21 mg/kg
exemple 23 : 0,43 mg/kg
20 exemple 24 : 0,01 mg/kg
exemple 25 : 0,06 mg/kg
exemple 27 : 0,03 mg/kg
exemple 28 : 0,01 mg/kg
exemple 29 : 0,11 mg/kg
25 exemple 30 : 0,08 mg/kg

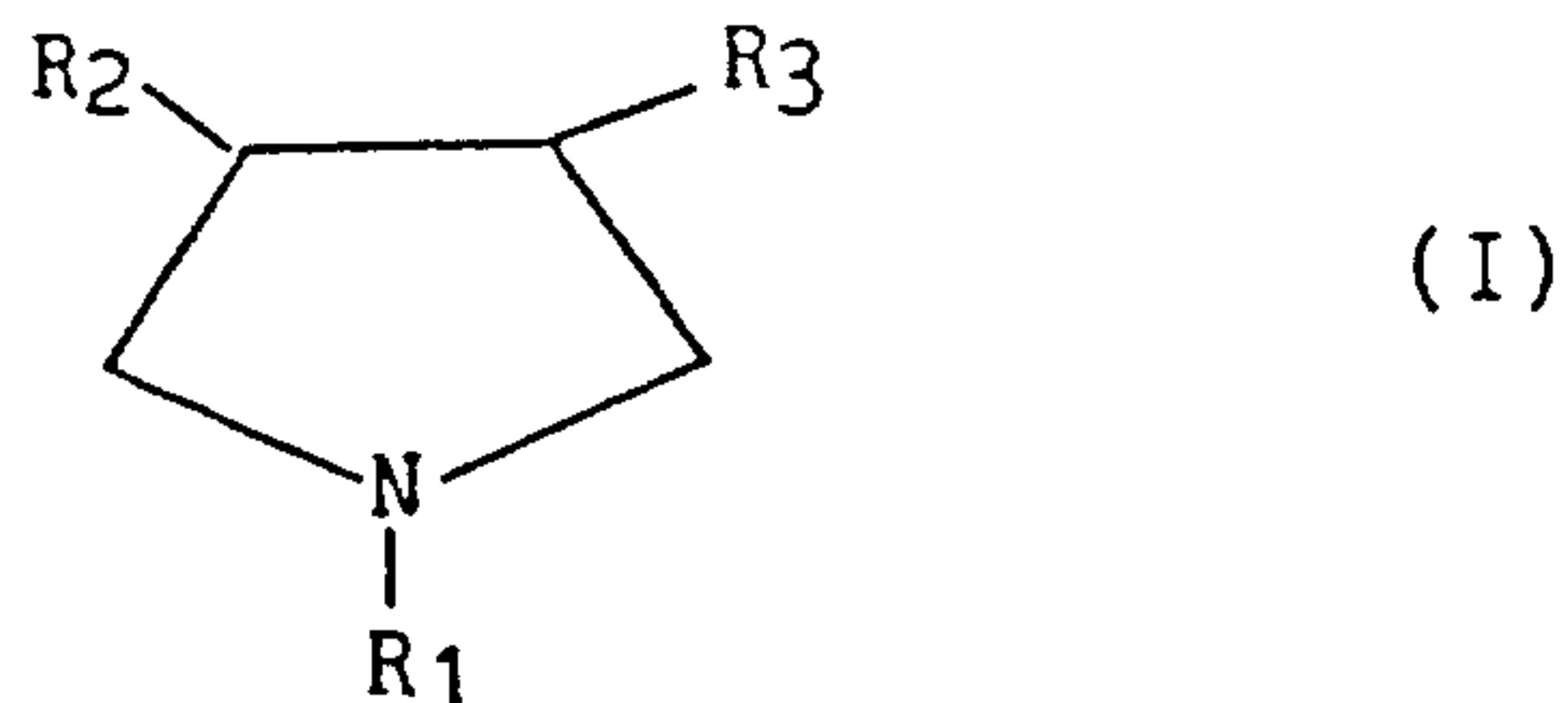
EXEMPLE 36 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

30 Composé de l'exemple 1 10 g
Hydroxypropylcellulose 2 g
Amidon de blé 10 g
Lactose 100 g
Stéarate de magnésium 3 g
Talc 3 g

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme il suit:

1/ Composés de formule (I) :



dans laquelle :

5 R₁ représente :

- un groupement alkyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un groupement pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, phényl substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle,
- un groupement phényle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle,
- un groupement pyridyle,
- un groupement phénylsulfonyl substitué ou non sur le noyau phényle par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle, un groupement naphtylsulfonyl, quinolylsulfonyl ou isoquinolylsulfonyl,
- un groupement benzoyle ou pyridylcarbonyl, substitué ou non sur le noyau aromatique par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle,
- un groupement C₁-C₆ alkylaminocarbonyle ou phénylaminocarbonyle, ou
- un groupement C₁-C₆ acylamino ou benzoylamino,

R₂ représente :

2089349

- un atome d'hydrogène,

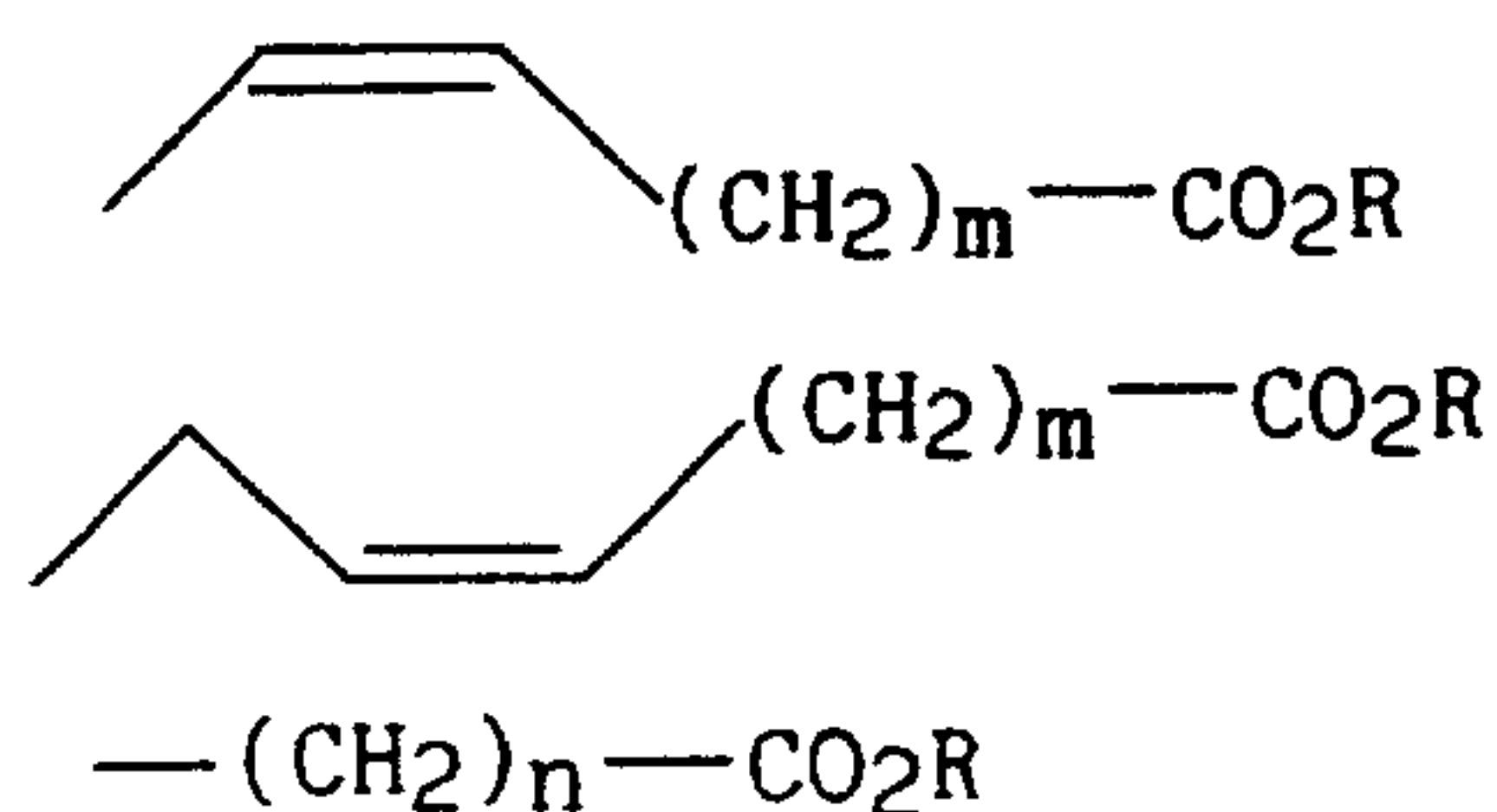
- un groupement phényle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, trihalogénométhyle, ou

5

- un groupement pyridin-3-yle ou pyridin-2-yle, substitué ou non sur le noyau pyridine par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle,

R₃ représente l'un quelconque des groupements suivants :

10



dans lesquels

m est égal à 2, 3 ou 4,

15

n est égal à 4, 5, 6 ou 7,

et R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20

2/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₁ représente un groupement phénylsulfonyl substitué ou non, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

25

3/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₂ représente un groupement hydroxyphényle, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₁ représente un groupement naphtylsulfonyl, leurs énantiomères,

diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

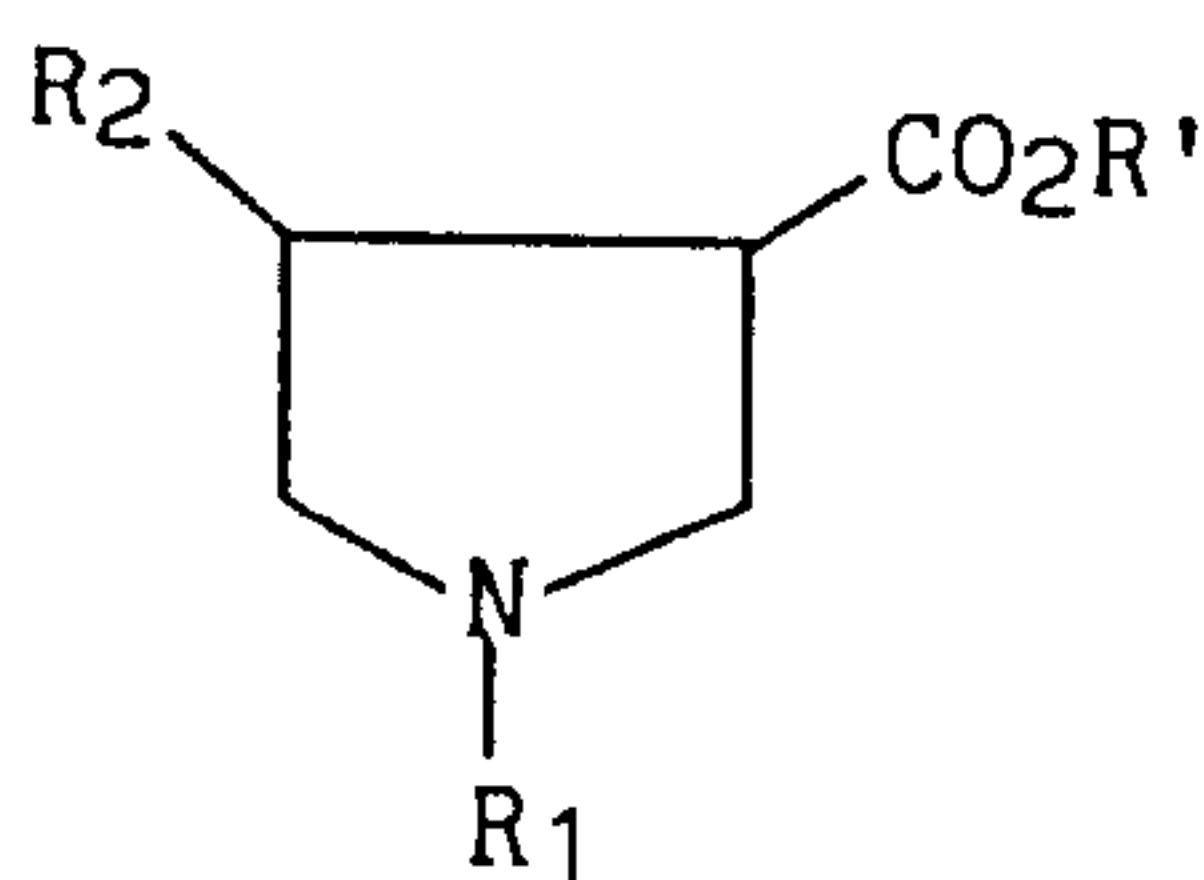
5/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₁ représente un groupement isoquinolylsulfonyl, leurs énantiomères. diastéréoisomères et épimères.

6/ Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (4Z)-6-[(3a,4a)-1-(4-chlorophénylsulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque.

7/ Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (4Z)-6-[(3a,4a)-1-[(isoquinol-5-yl)sulfonyl]-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque.

8/ Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (4Z)-6-[(3a,4a)-1-(napht-1-yl-sulfonyl)-4-(2-hydroxyphényl)pyrrolidin-3-yl]hex-4-énoïque.

9/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une pyrrolidine de formule (II):

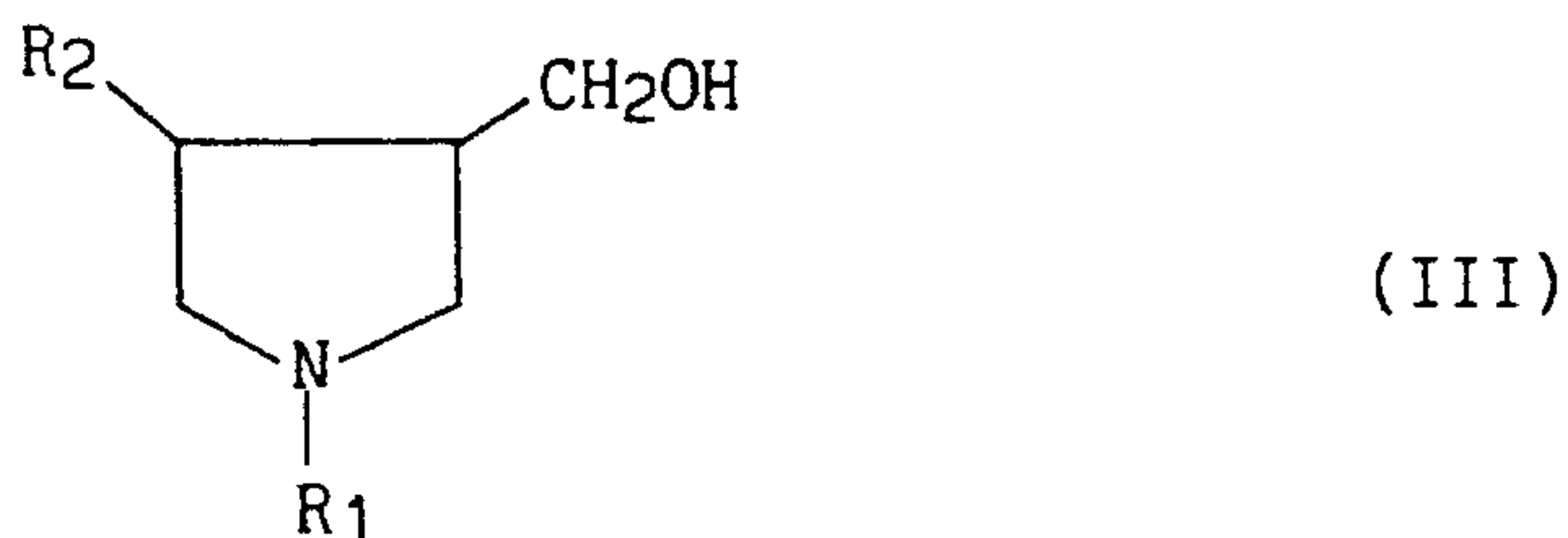


(II)

dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, composé de formule (II), sous forme racémique ou isomérique, qui, lorsqu'il est sous forme d'un couple d'énantiomères, est transformé, en son autre couple d'énantiomères, par épimérisation dans un alcoolate de sodium, que l'on fait réagir :

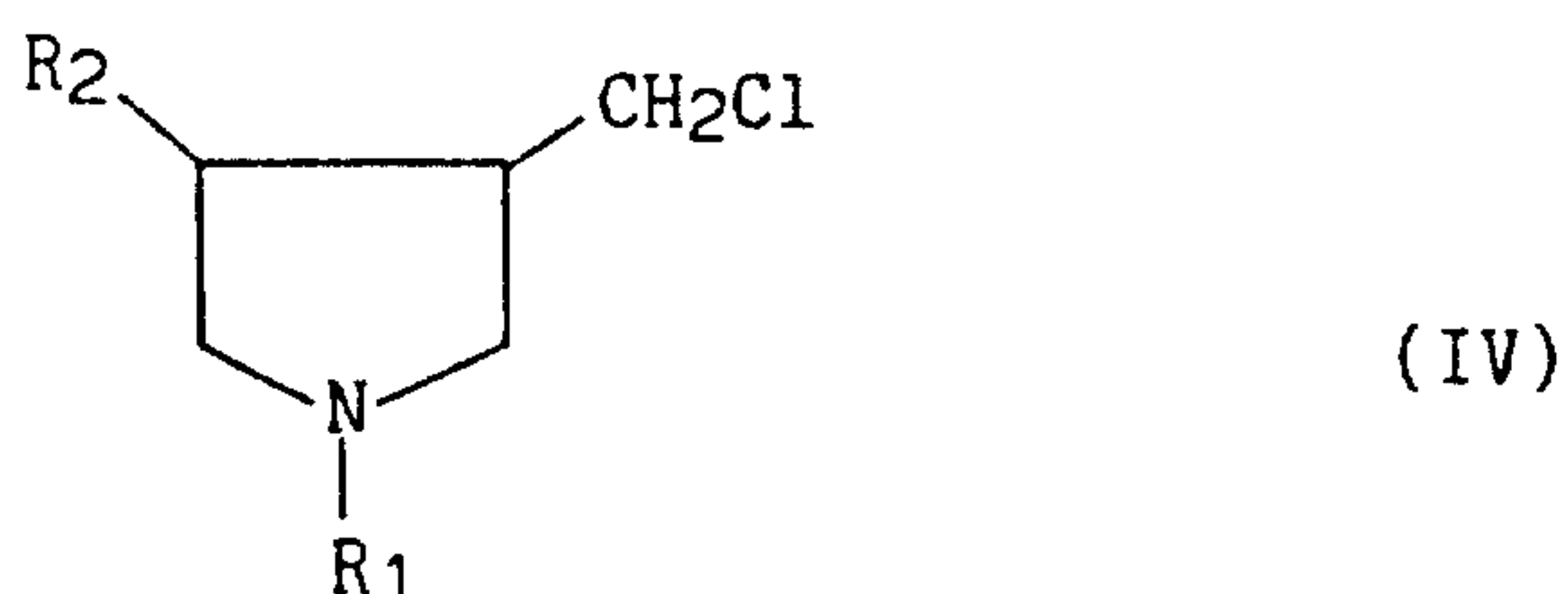
2089349

- 1 soit avec de l'hydrure de lithium aluminium dans un solvant inerte, pour conduire à la pyrrolidine de formule (III)

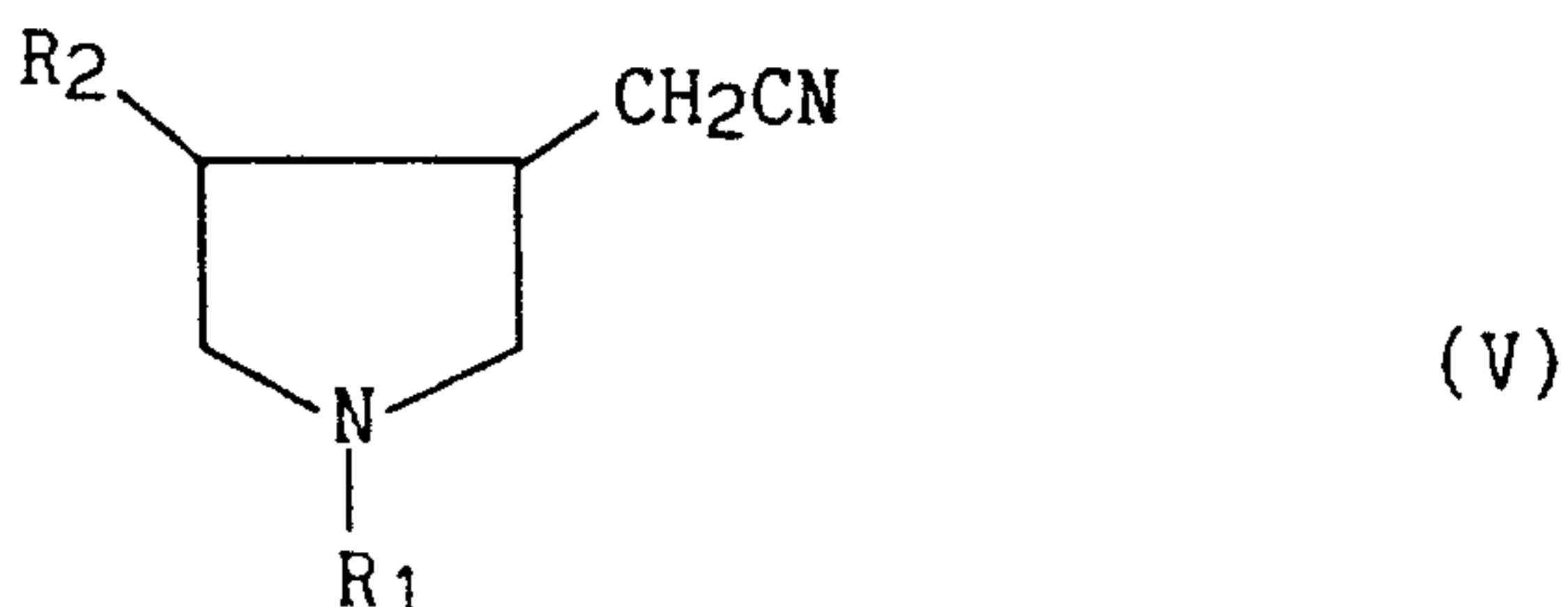


5 dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on met en réaction :

- ou bien avec de l'acide chlorhydrique gazeux en présence de chlorure de thionyle en milieu chloroformique, pour conduire à la pyrrolidine de formule (IV) :

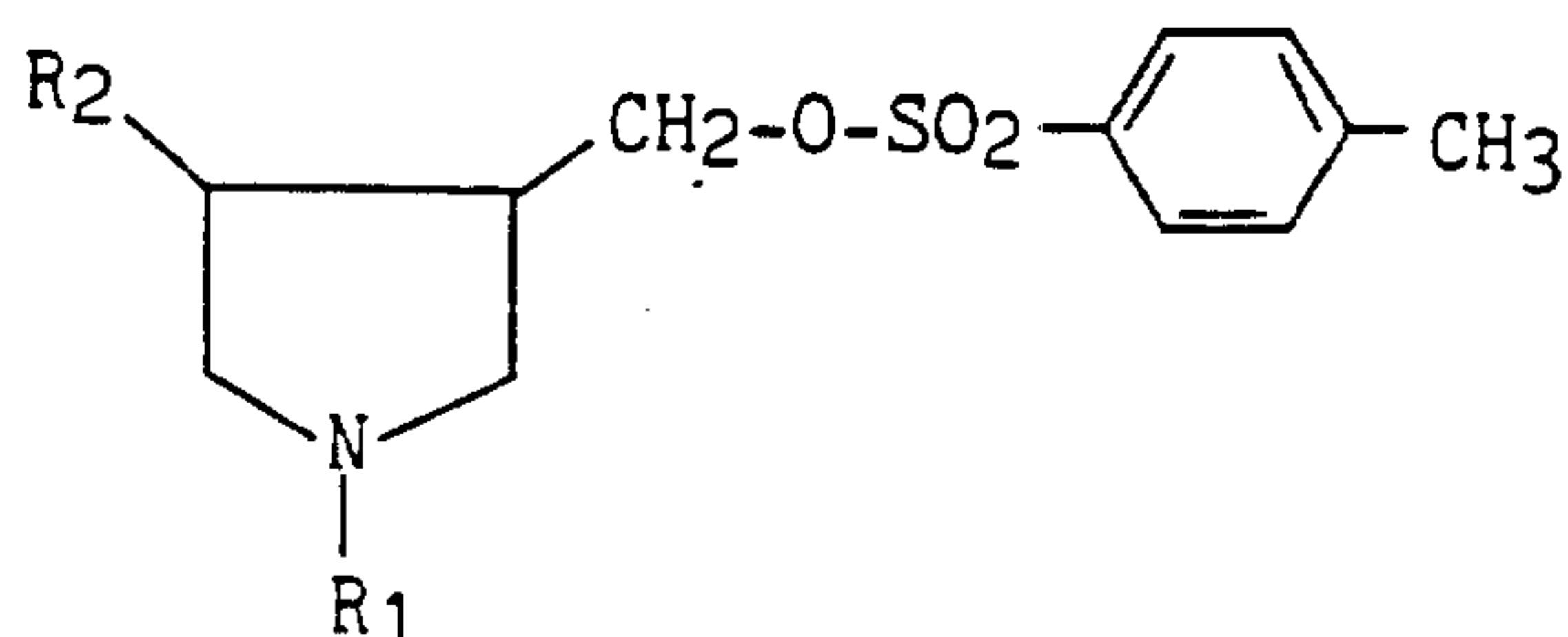


- 10 dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on transforme en pyrrolidine de formule (V) en présence de cyanure de terbutylammonium, dans du diméthylformamide :



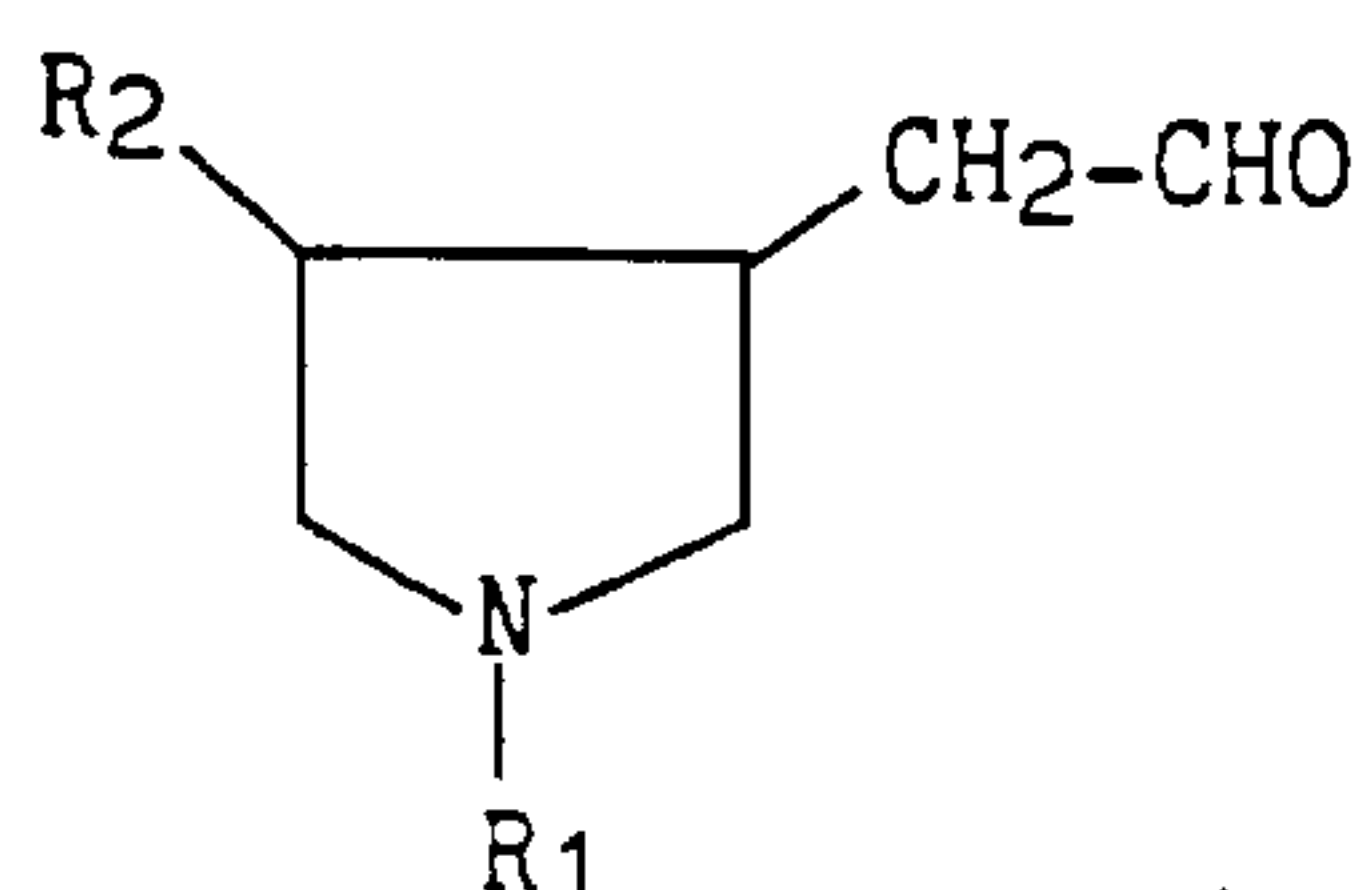
dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),

- 15 - ou bien avec du chlorure de paratoluène sulfonyle dans de la pyridine pour conduire à la pyrrolidine de formule (VI) :



(VI)

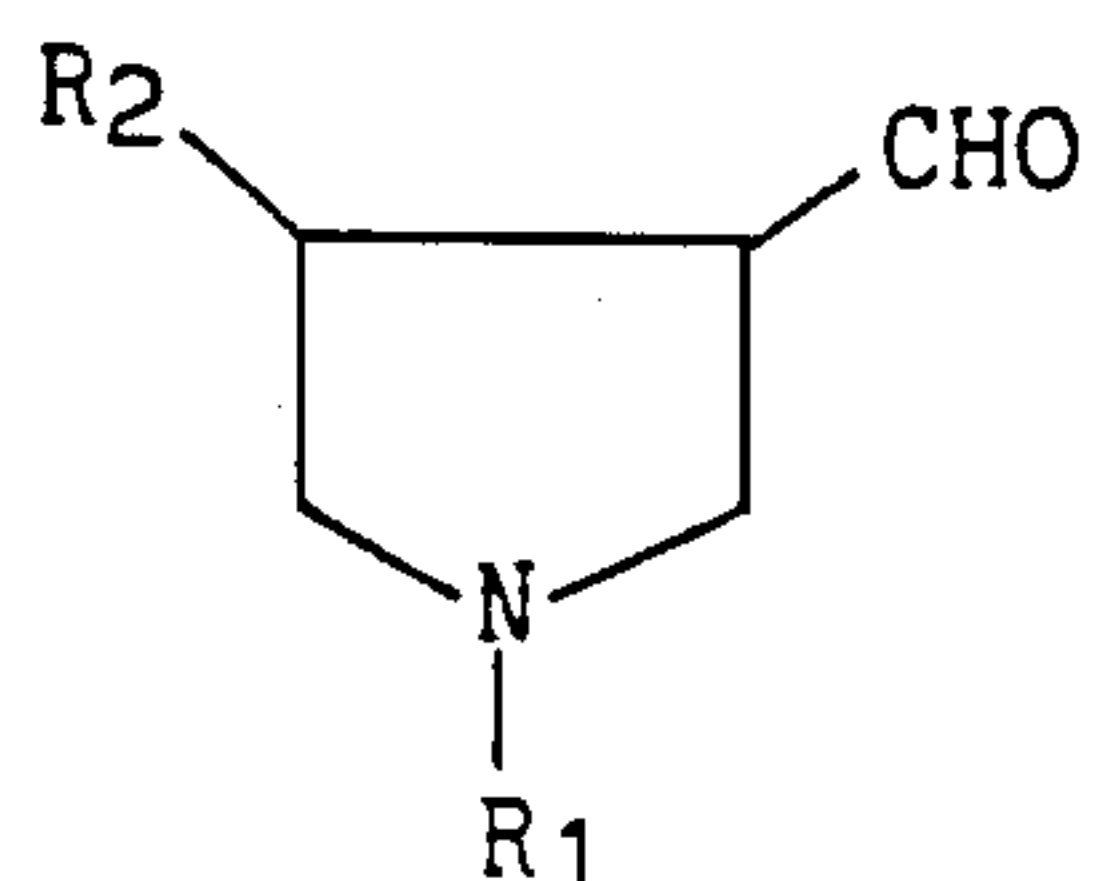
dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),
que l'on transforme en pyrrolidine de formule (V) décrite précédemment, en
présence de cyanure de potassium dans du diméthylsulfoxyde,
dérivé de formule (V) que l'on réduit à l'aide d'hydrure de
diisobutylaluminium,
pour conduire à l'aldéhyde de formule (VII) :



(VII)

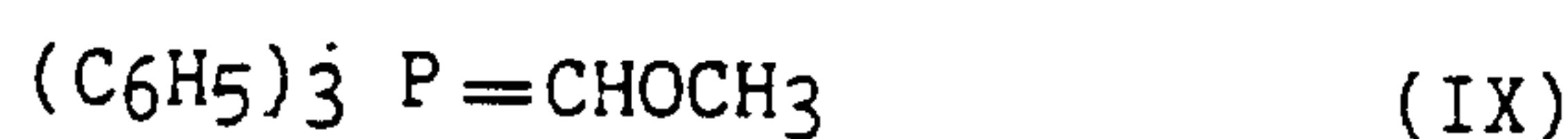
dans lequel R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),

soit avec de l'hydrure de diisobutylaluminium, pour conduire à
l'aldéhyde de formule (VIII) :

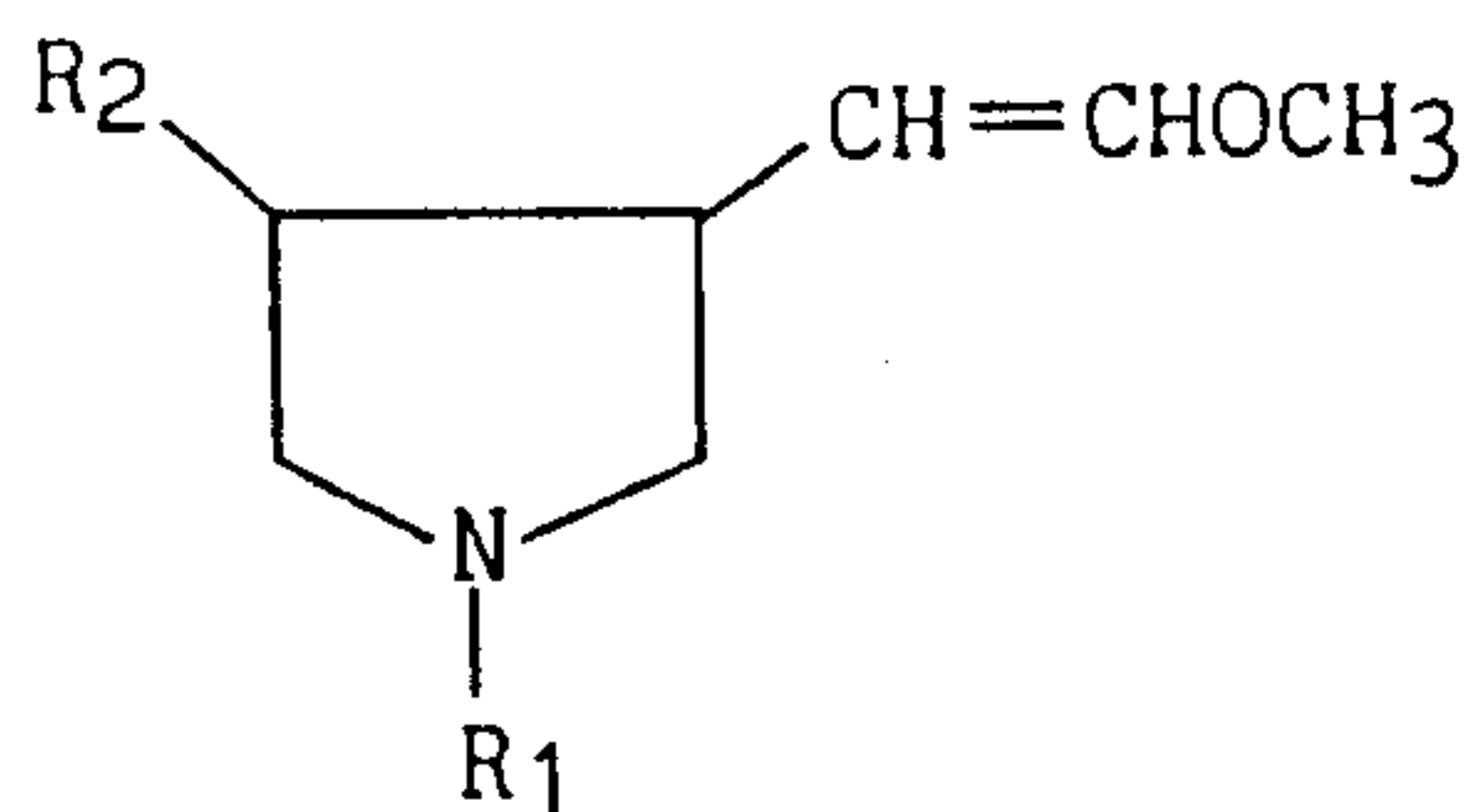


(VIII)

dans lequel R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) qui
est optionnellement mis en réaction avec l'ylure de phosphore de formule
(IX), préparé par réaction du sel de phosphonium correspondant en présence
de terbutanolate de potassium dans du tétrahydrofurane,



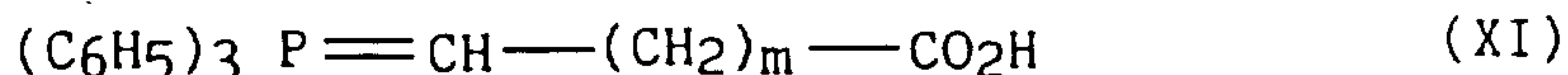
pour conduire au composé de formule (X)



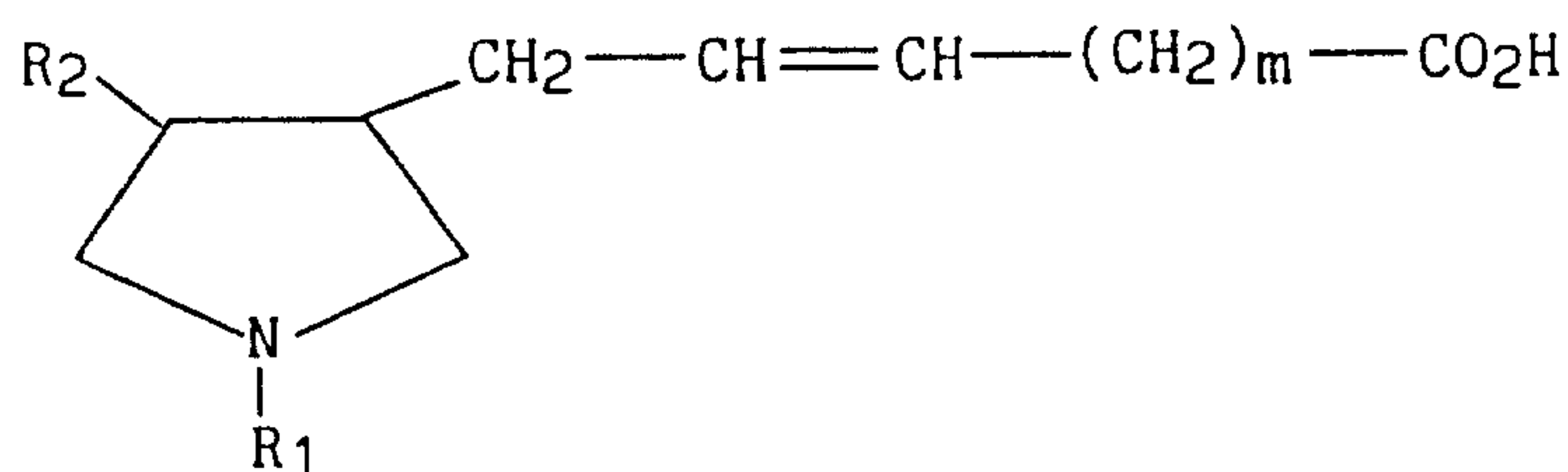
(X)

dans lequel R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I),
que l'on traite par de l'acide trifluoroacétique pour conduire à
l'aldéhyde de formule (VII) décrit précédemment,

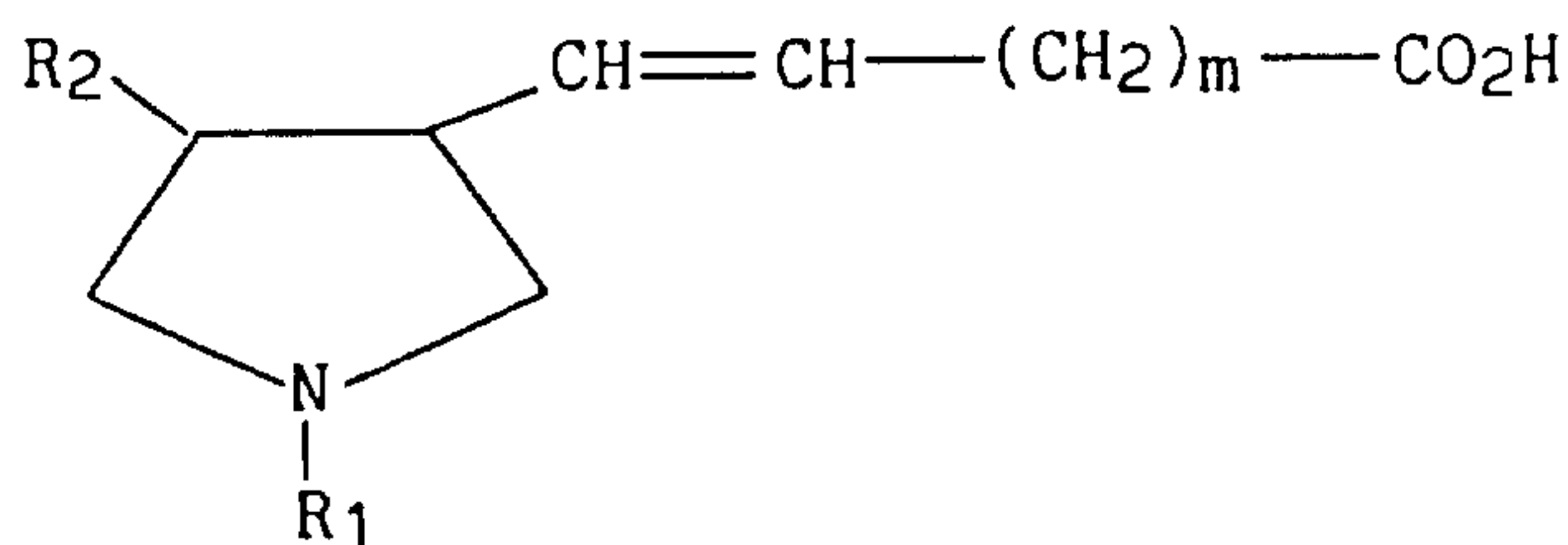
- 5 composés de formule (VII) ou (VIII) que l'on fait réagir avec un ylure de
phosphore de formule (XI), préparé par réaction du sel de phosphonium
correspondant, en présence de terbutanolate de potassium dans du
tétrahydrofurane,



- 10 dans laquelle m a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire respectivement aux composés de formule (I/a) ou (I/b), cas
particulier des composés de formule (I) :



(I/a)

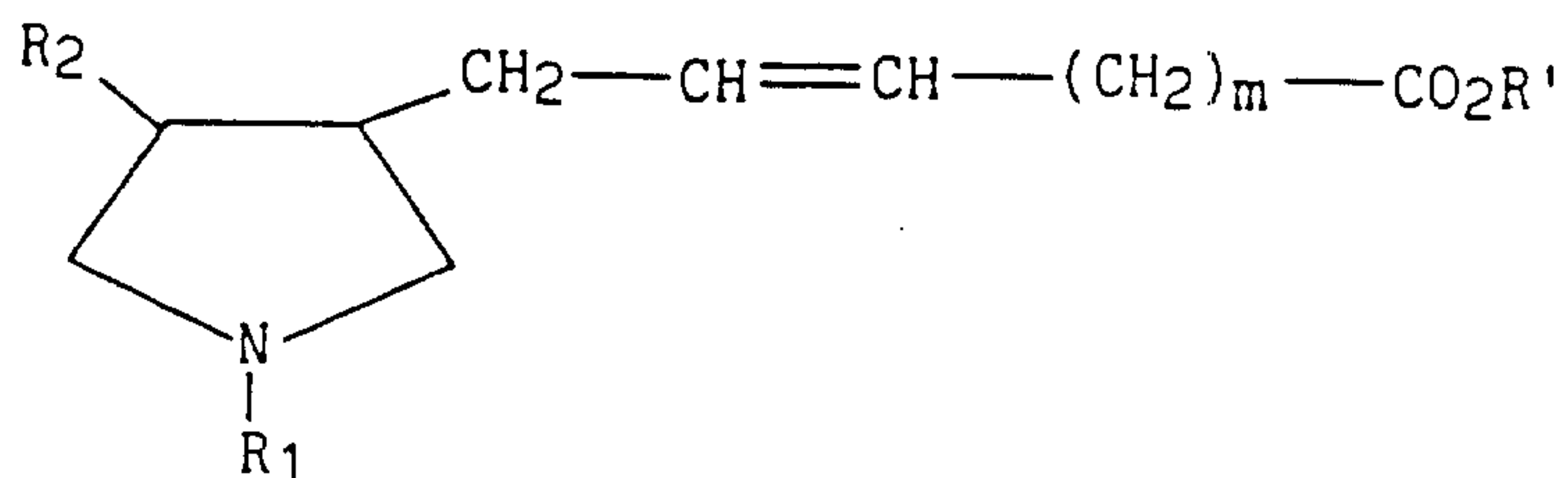


(I/b)

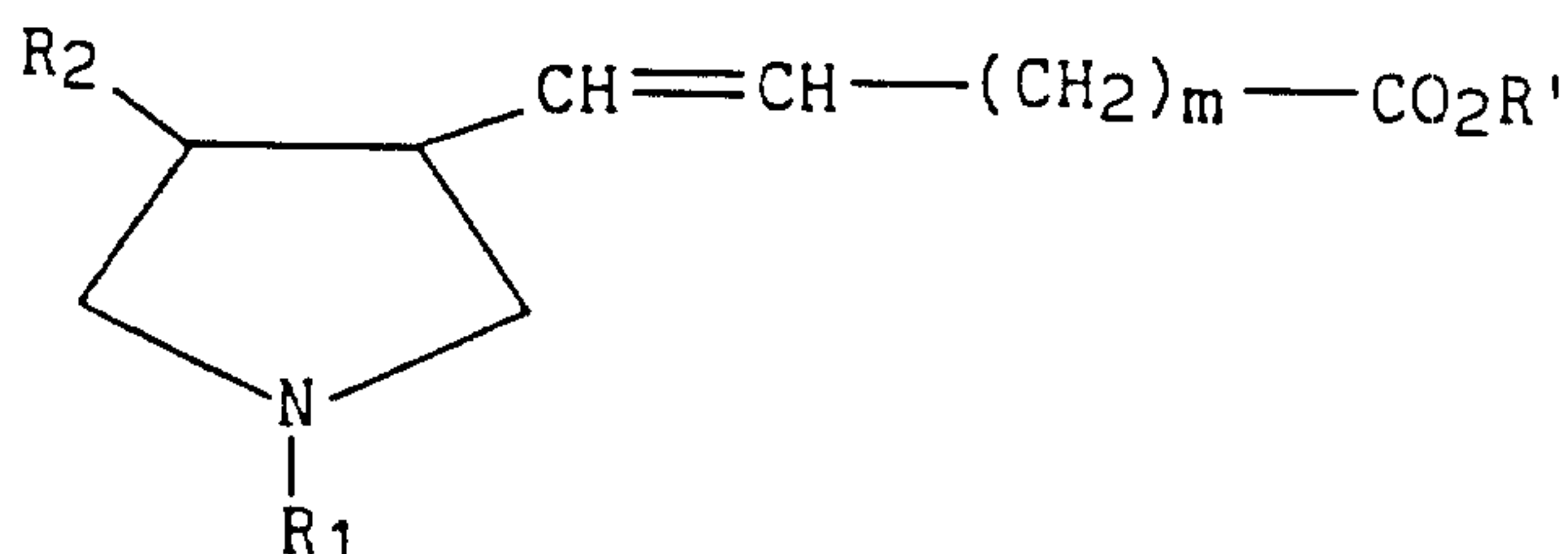
- 15 dans lesquelles R_1 , R_2 et m ont la même signification que dans la formule
(I),

composés de formule (I/a) ou (I/b)

- que l'on estérifie, optionnellement, pour conduire aux composés de
formule (I/a1) et (I/b1) correspondants :



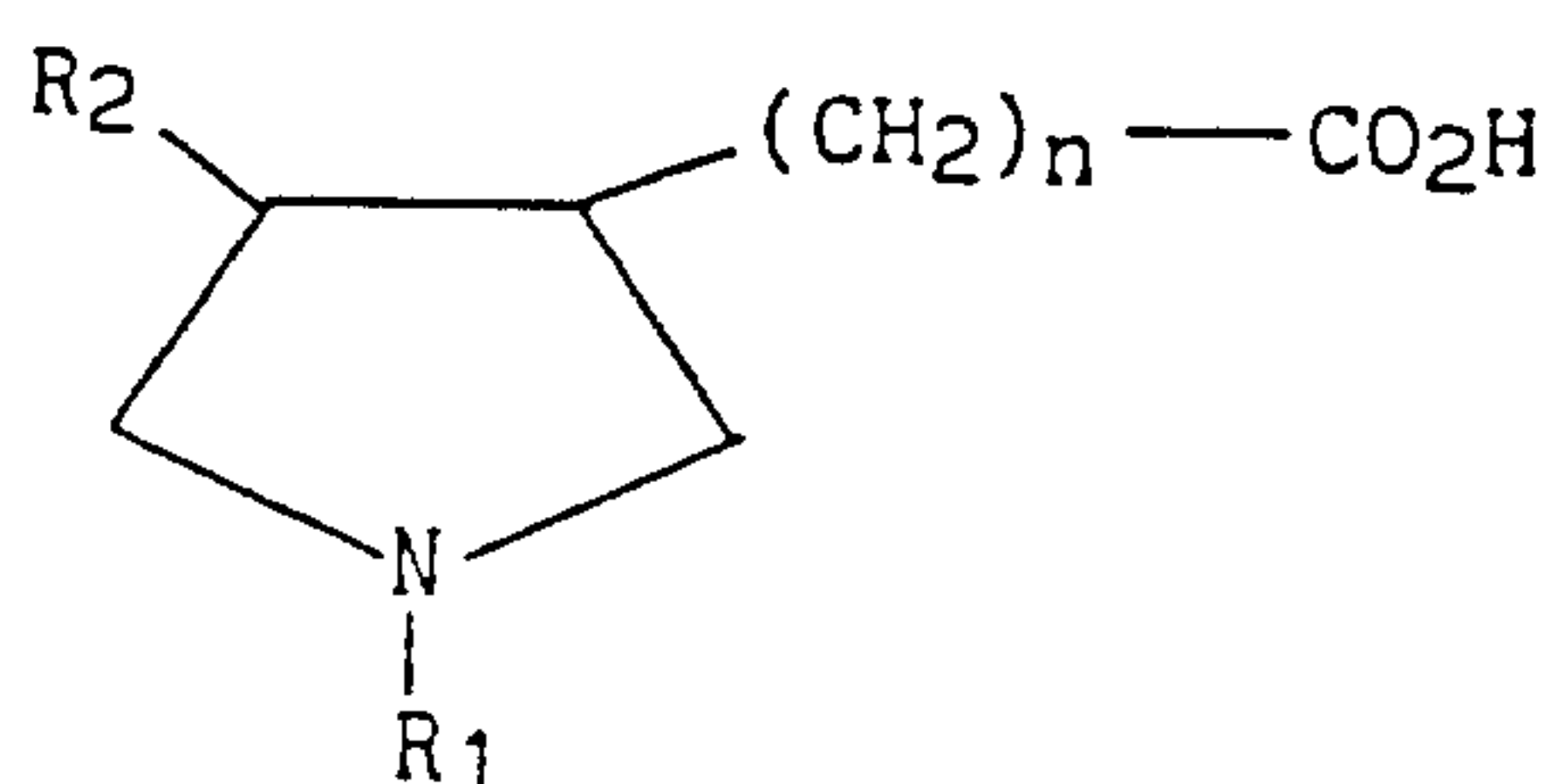
(I/a1)



(I/b1)

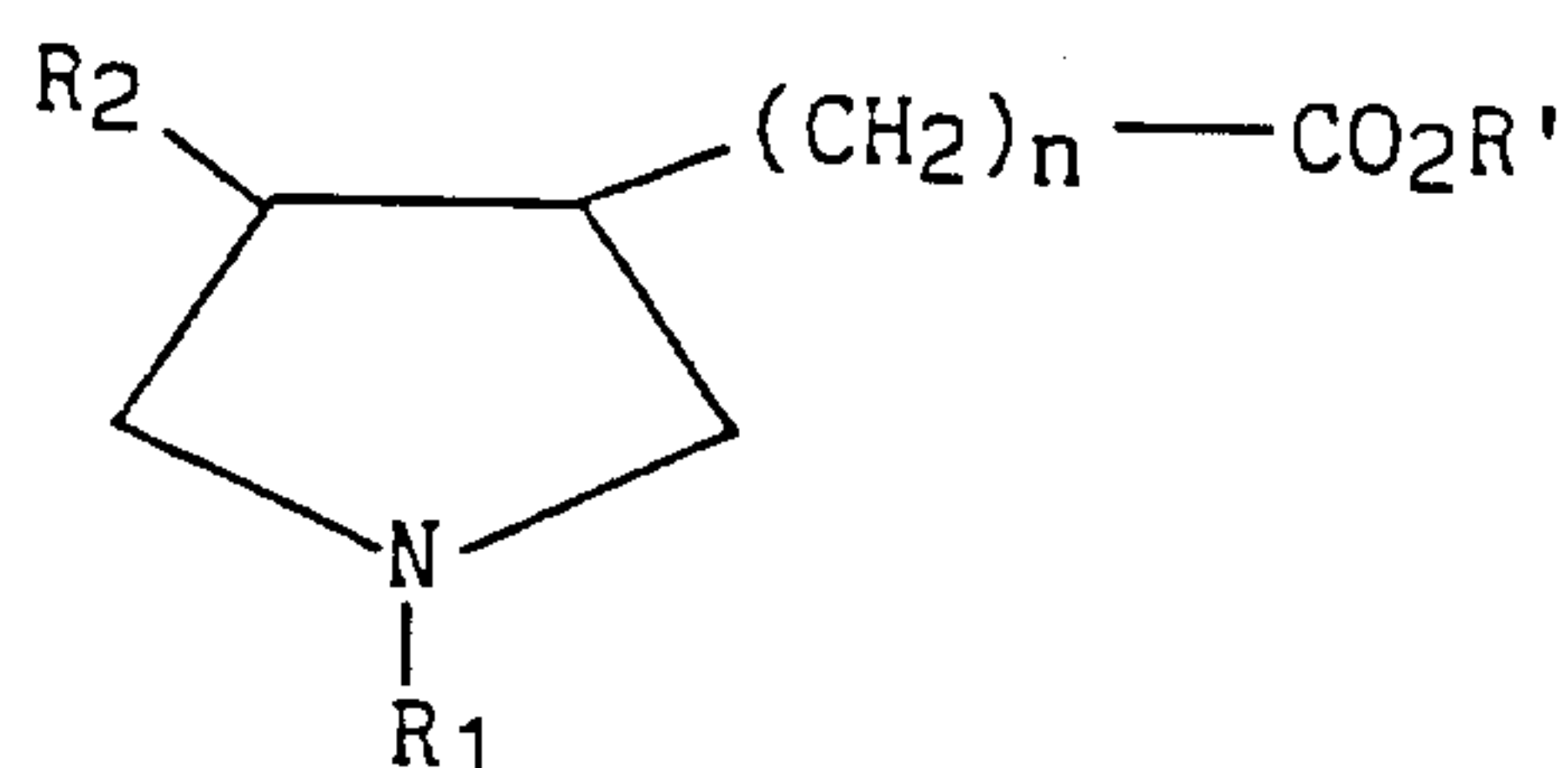
dans lesquelles R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- dont on réduit la double liaison par hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I),



(I/c)

dans laquelle R₁, R₂ et n ont la même signification que dans la formule (I) et que l'on transforme, optionnellement, en ester correspondant de formule (I/c₁) :



(I/c₁)

dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

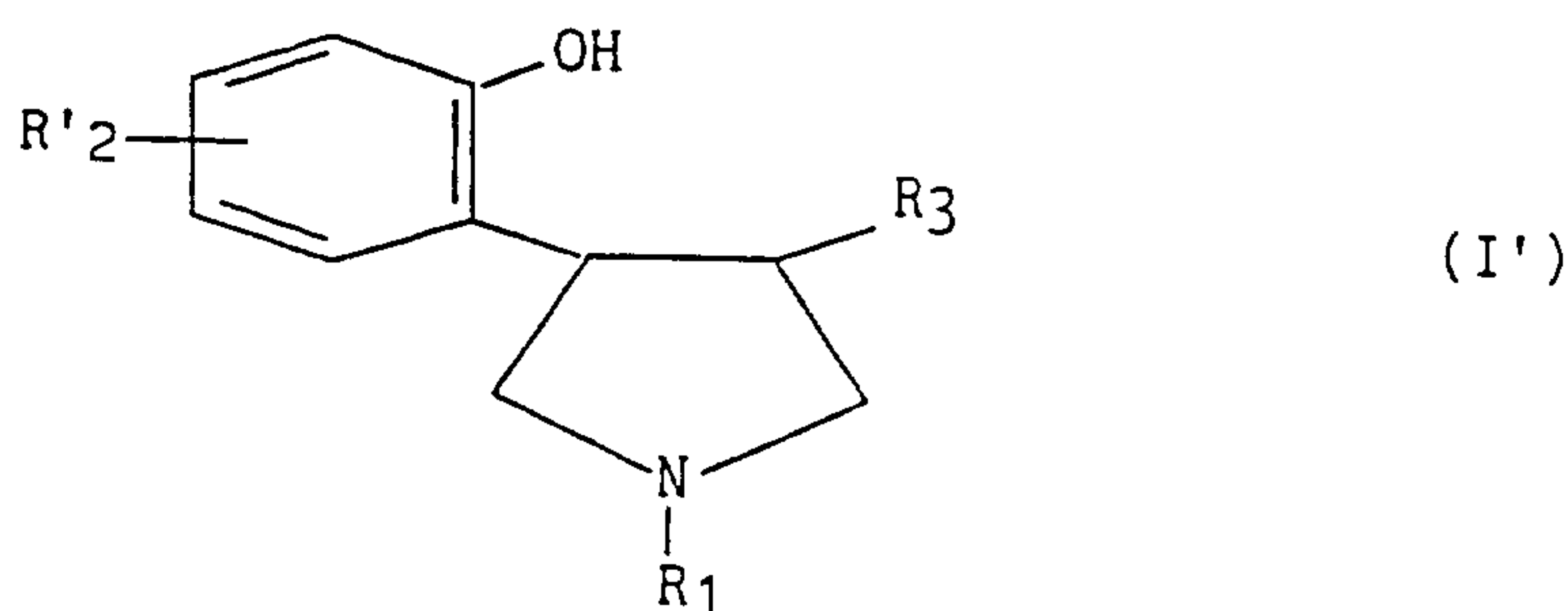
composés de formule (I/a), (I/a₁), (I/b), (I/b₁), (I/c), (I/c₁) qui constituent l'ensemble des composés de formule (I),

- qui, lorsque R₂ représente un noyau phényle substitué par un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, sont optionnellement trans-

formés en composés de formule (I) dans lesquels R_2 représente un noyau phényle substitué par un groupement hydroxy,

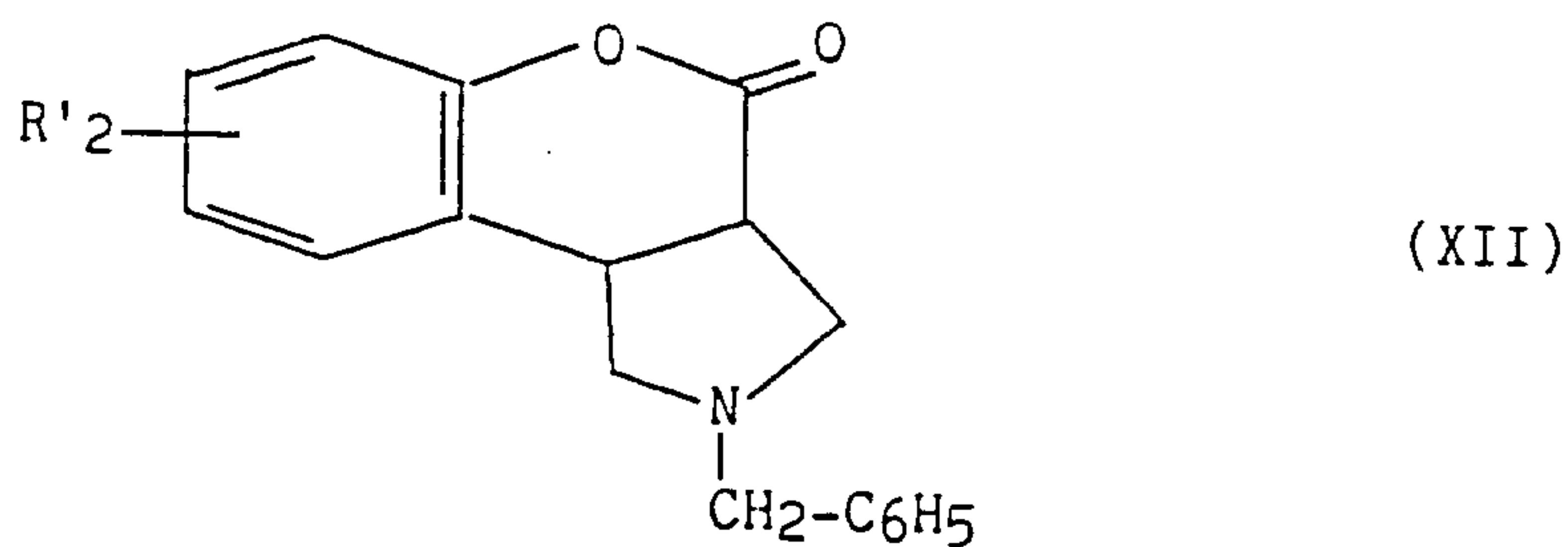
- que l'on purifie,
- dont on sépare les énantiomères, diastéréoisomères ou épimères,
- et que l'on transforme, optionnellement, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10/ Procédé de préparation des composés de formule (I'), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1:

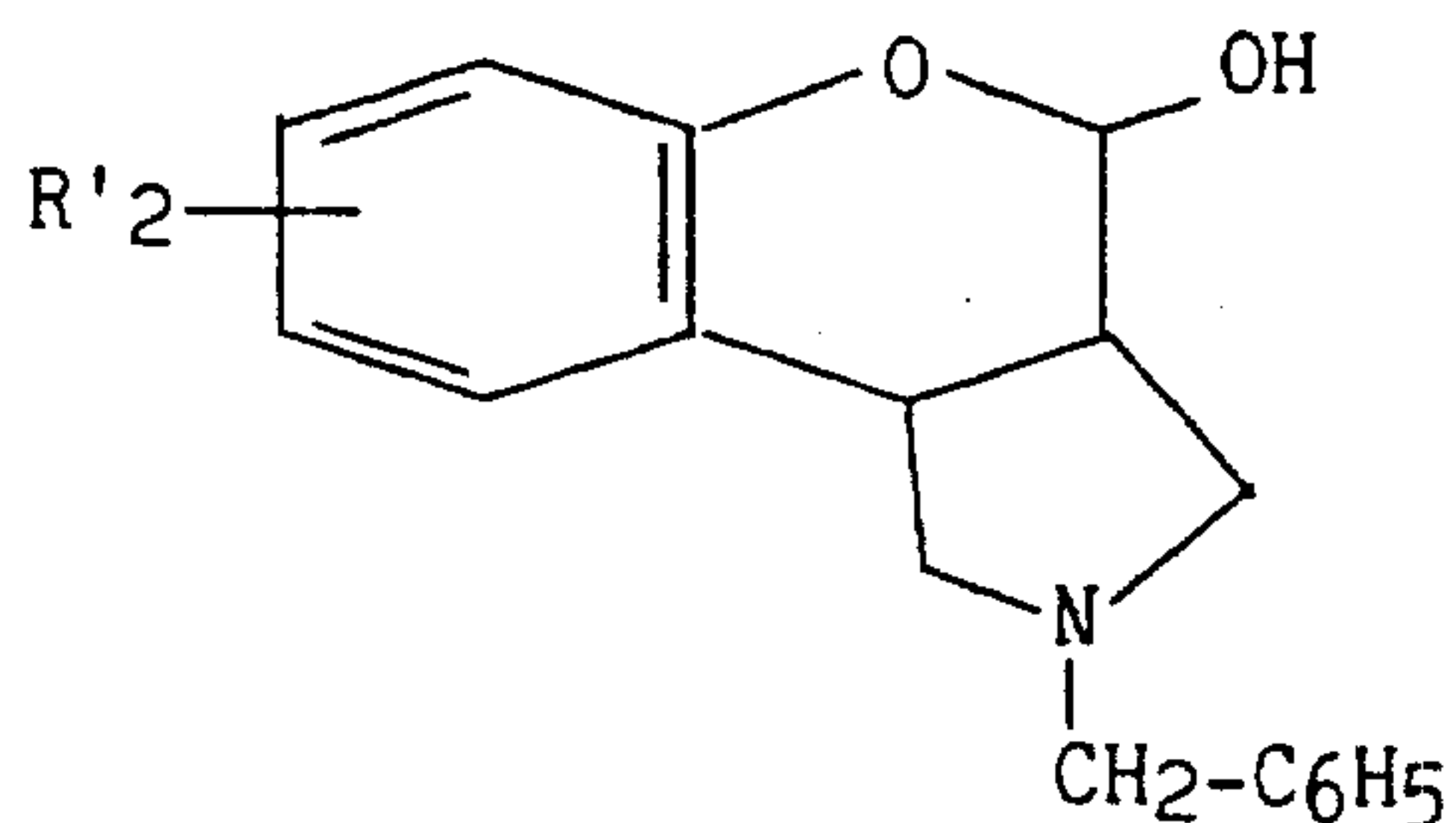


dans laquelle R_1 et R_3 ont la même signification que dans la formule (I), R'_2 représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou trihalogéno-méthyle,

sont obtenus en utilisant le procédé caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (XII) :



dans laquelle R'_2 a la même signification que dans la formule (I'), que l'on réduit à l'aide d'hydruure de diisobutylaluminium, pour conduire au composé de formule (XIII) :

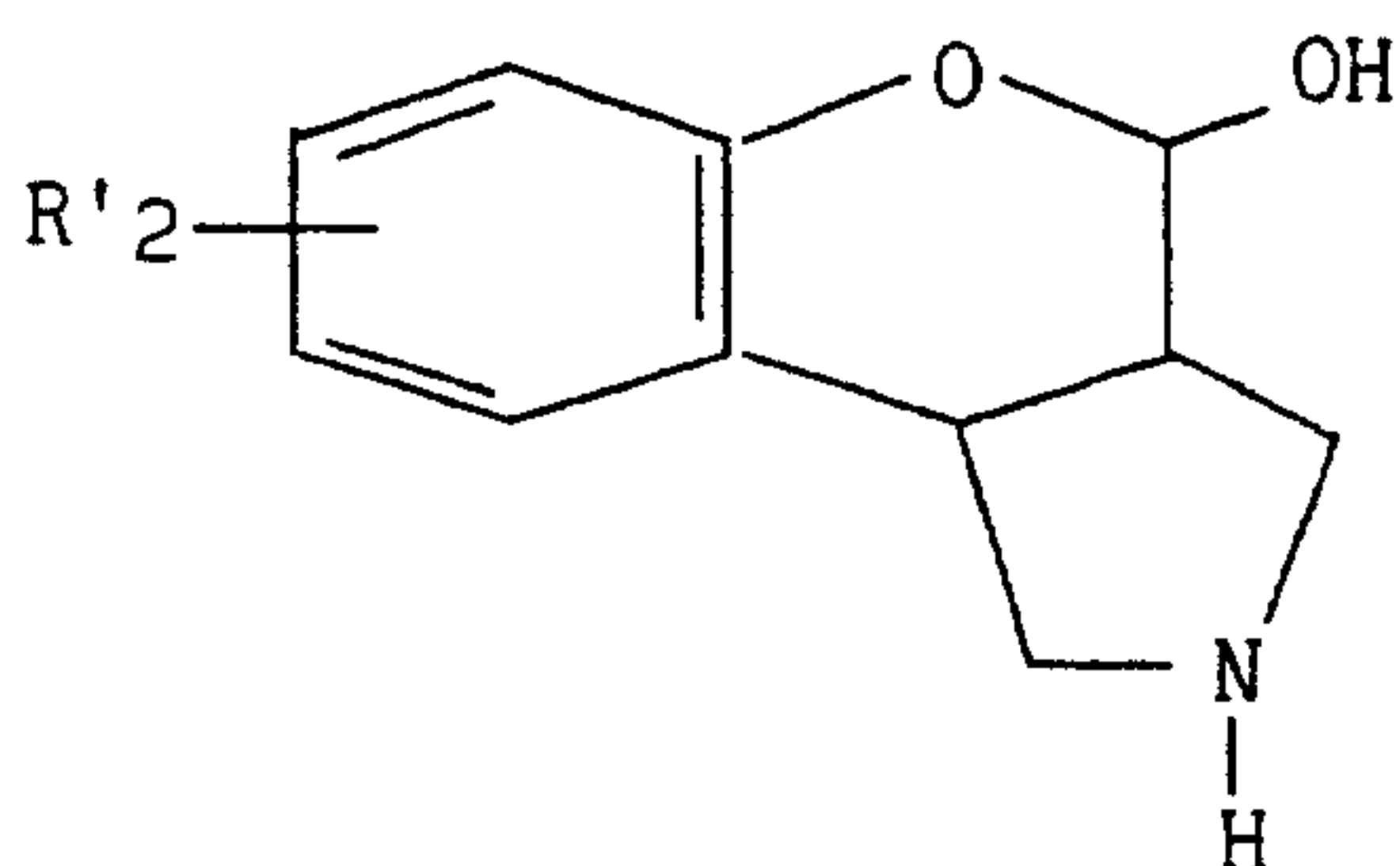


(XIII)

dans laquelle R'₂ a la même signification que précédemment, qui est :

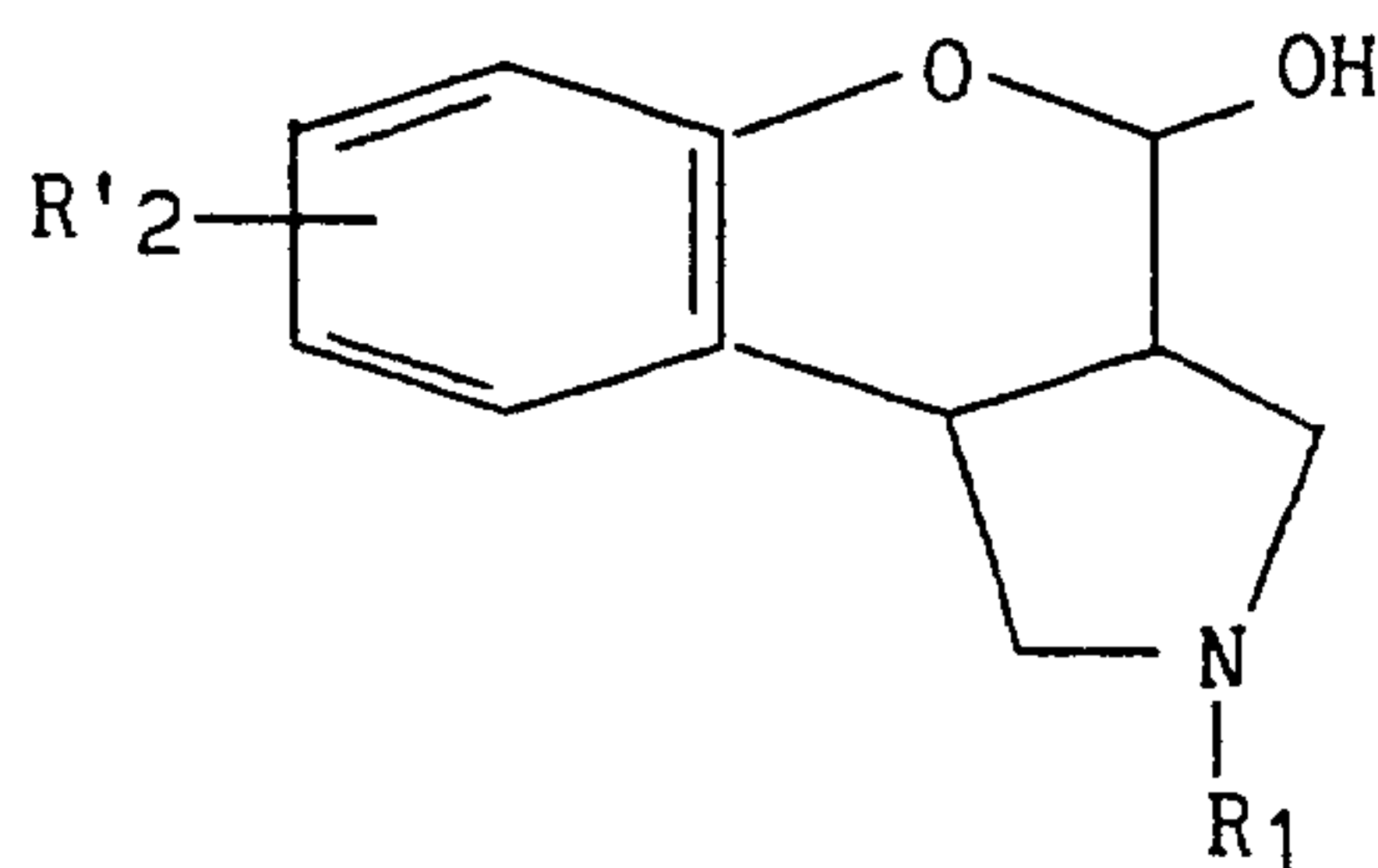
a soit :

- ou bien transformé en composé de formule (XIV), par hydrogénation catalytique (Pd/c) dans du dioxane :



(XIV)

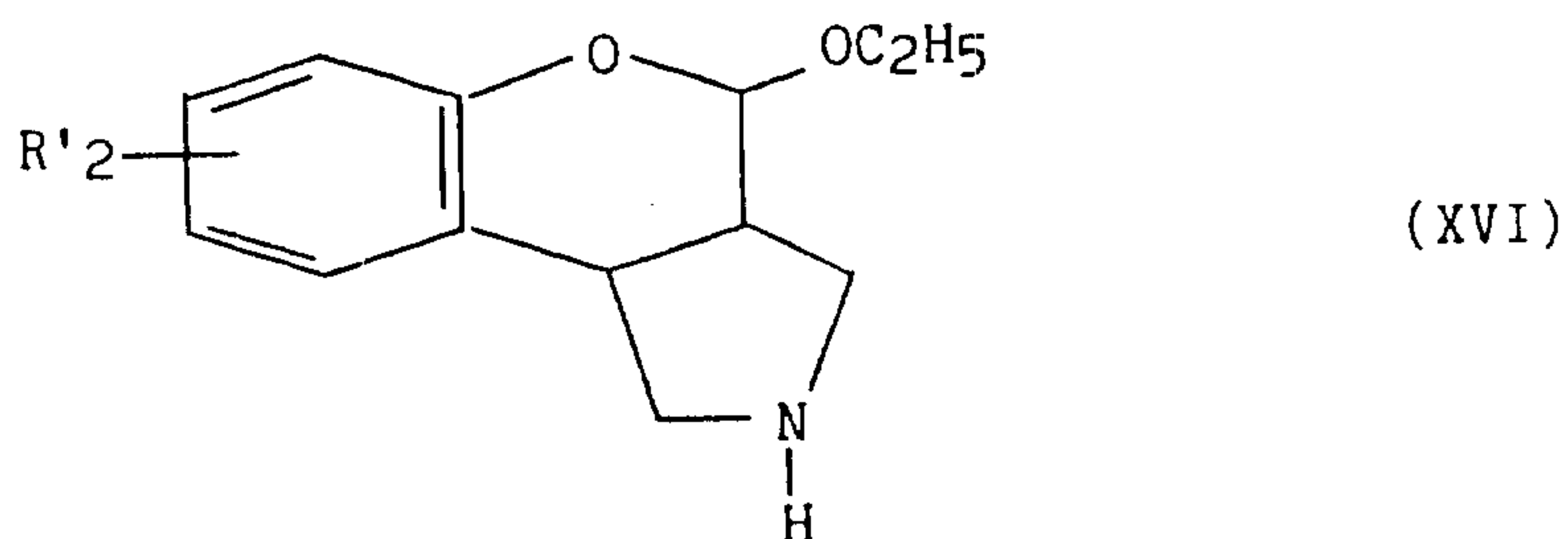
que l'on traite par un dérivé halogéné de formule R₁X dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I) et X représente un atome d'halogène, dans du chloroforme en présence de triéthylamine, pour conduire au composé de formule (XV) :



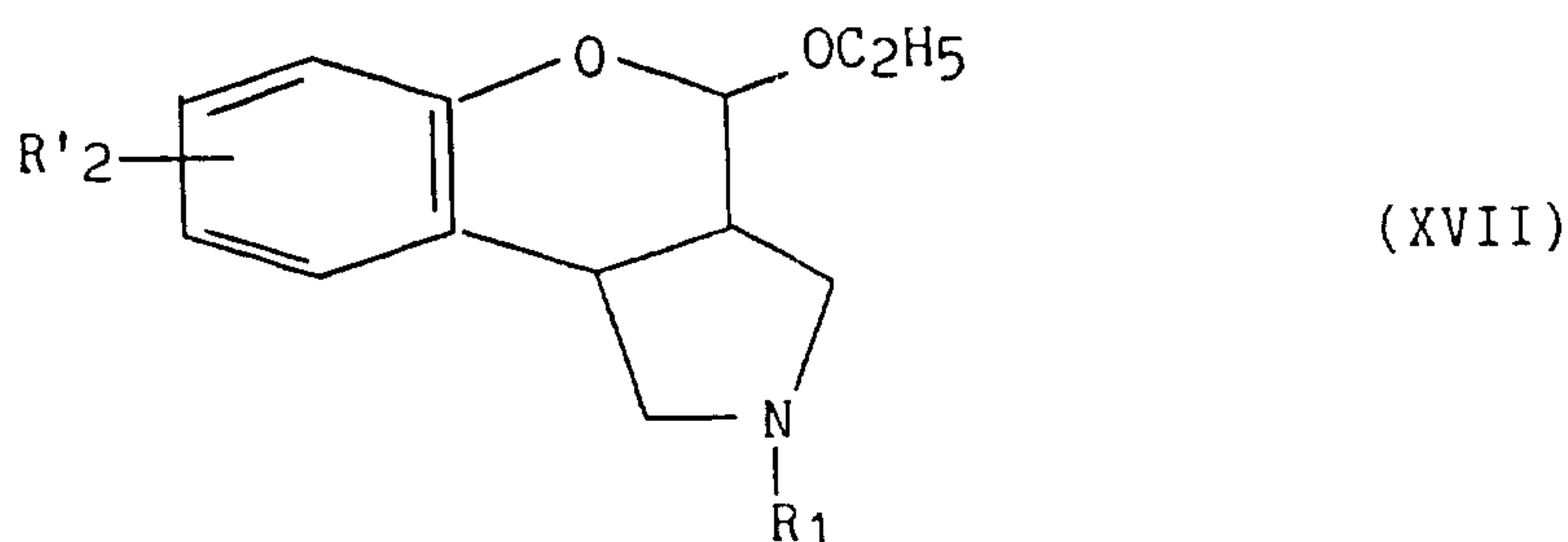
(XV)

dans laquelle R'₂ et R₁ ont la même signification que précédemment,

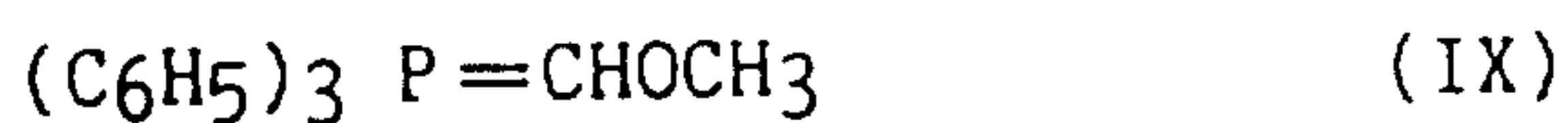
- ou bien transformé en composé de formule (XVI), par hydrogénation catalytique (Pd/c) dans un milieu acide chlorhydrique/éthanol :



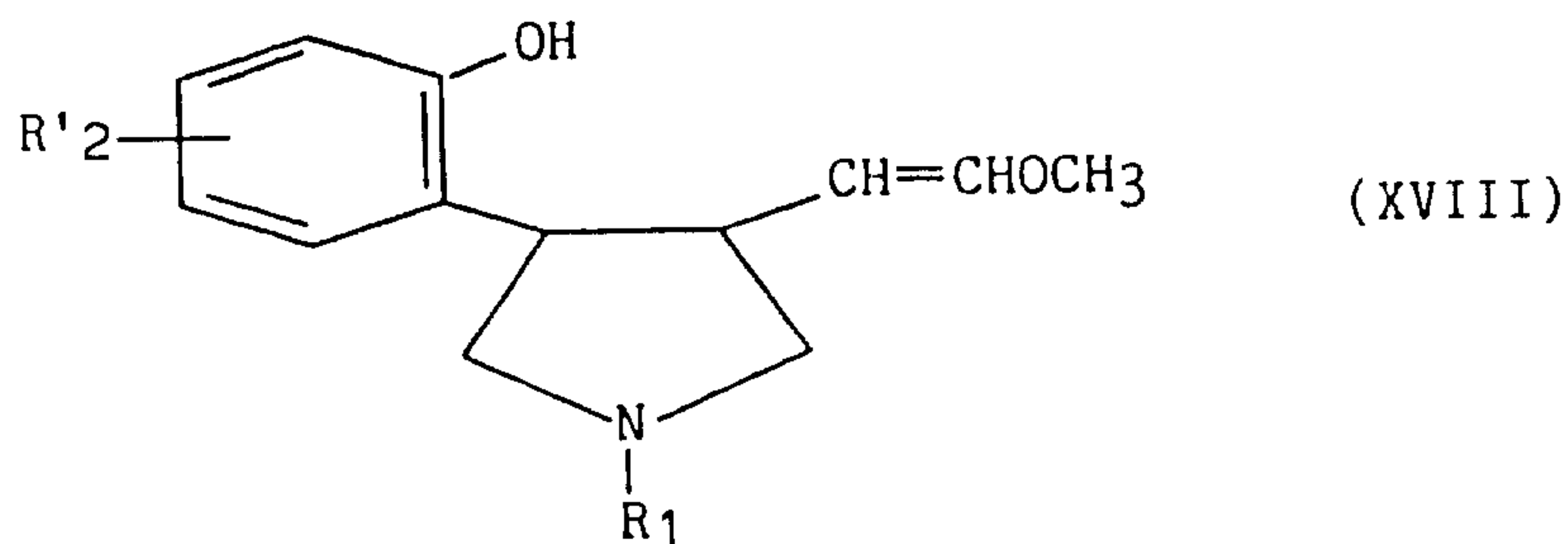
dans laquelle R'2 a la même signification que précédemment,
que l'on traite par un dérivé halogéné de formule R₁X, décrit
précédemment, pour conduire au composé de formule (XVII) :



dans laquelle R'2 et R₁ ont la même signification que précédemment,
qui est traité par de l'acide trifluoroacétique, pour conduire au composé
de formule (XV) décrit précédemment,
dérivé de formule (XV) qui est alors mis en réaction avec l'ylure de
phosphore de formule (IX) préparé par réaction du sel de phosphonium
correspondant,
en présence de terbutanolate de potassium dans du tétrahydrofurane,

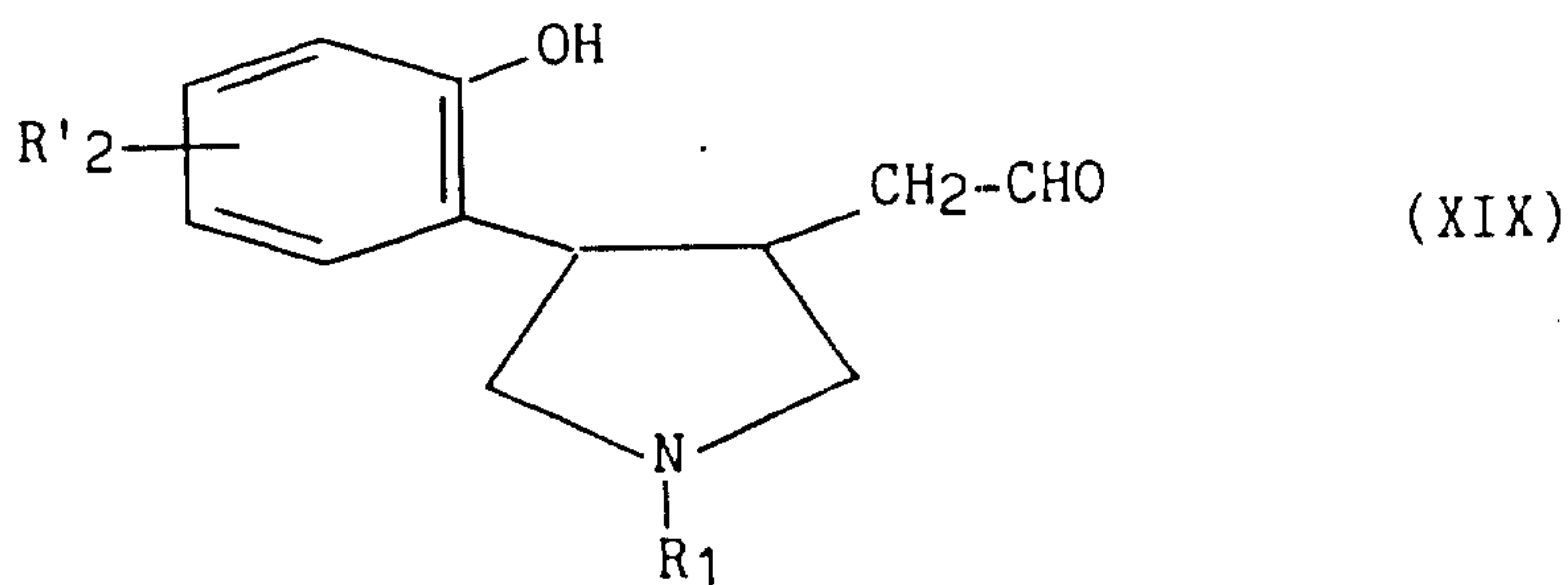


pour conduire au composé de formule (XVIII) :



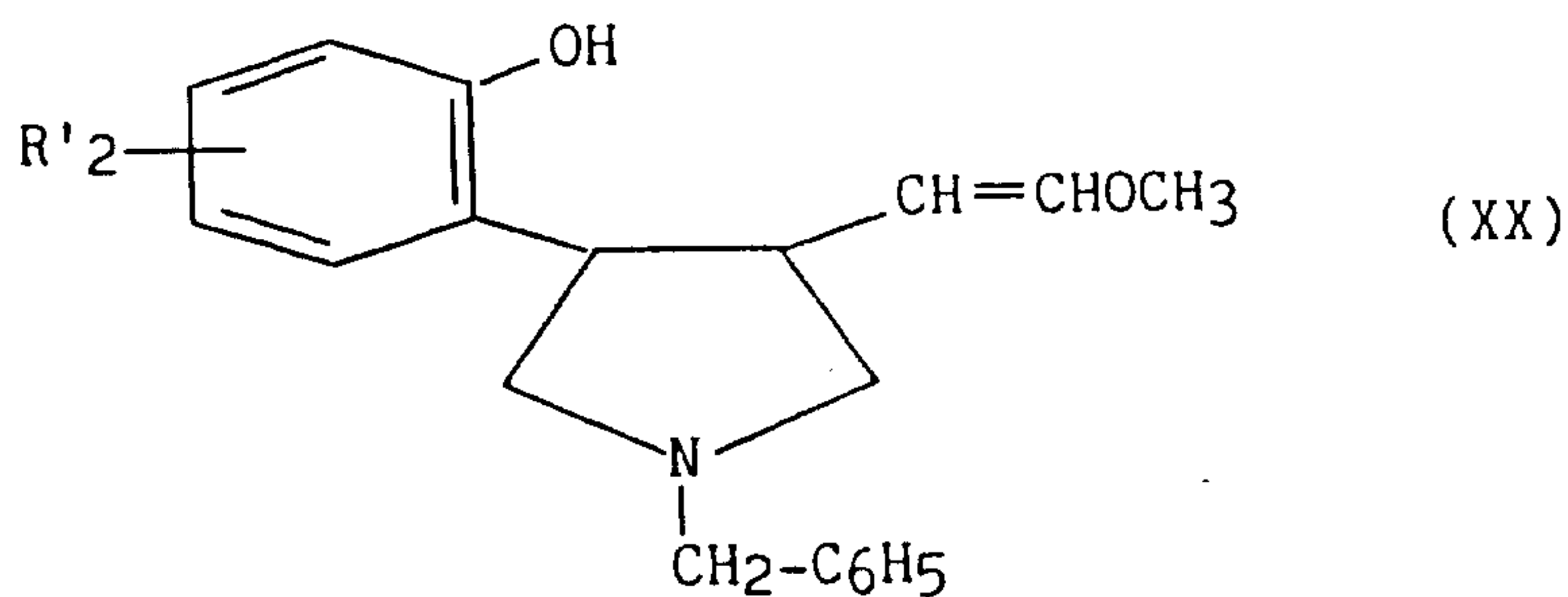
dans laquelle R₁ et R'2 ont la même signification que précédemment,
dont on sépare les diastéréoisomères,

que l'on traite par de l'acide trifluoroacétique pour conduire à
l'aldéhyde de formule (XIX) :



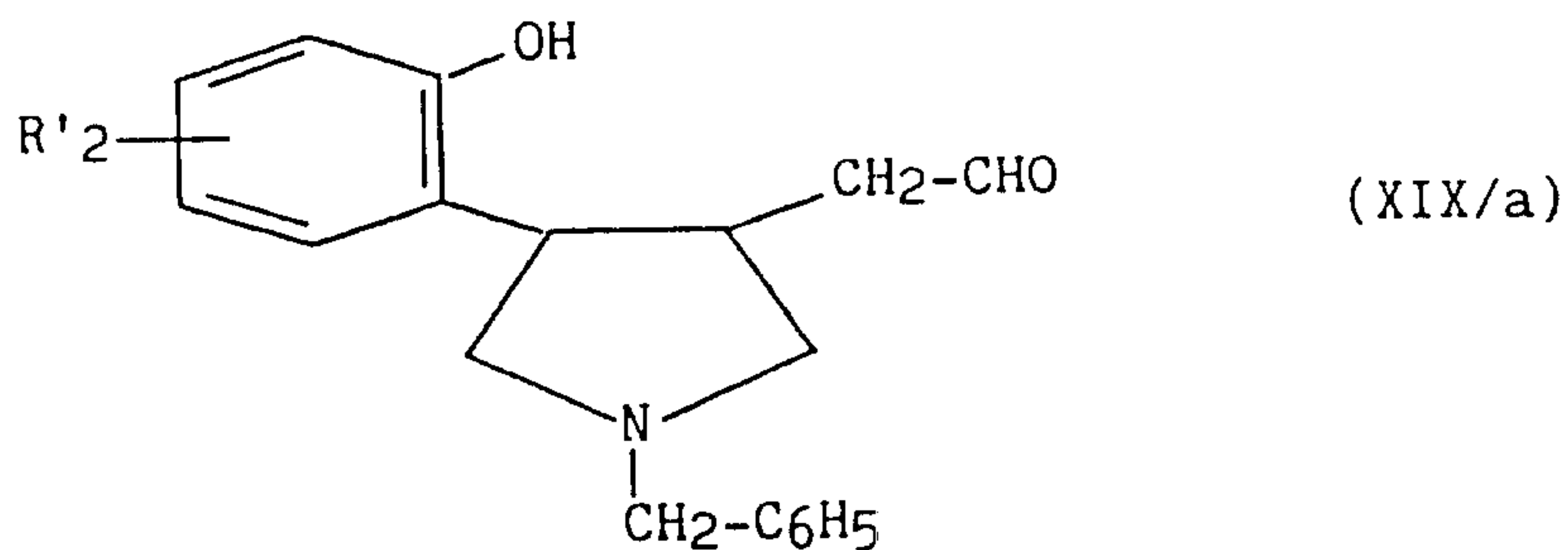
dans laquelle R₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,
dont on sépare les diastéréoisomères;

5 b soit mis en réaction avec l'ylure de phosphore de formule (IX) décrit
précédemment,
pour conduire au composé de formule (XX) :



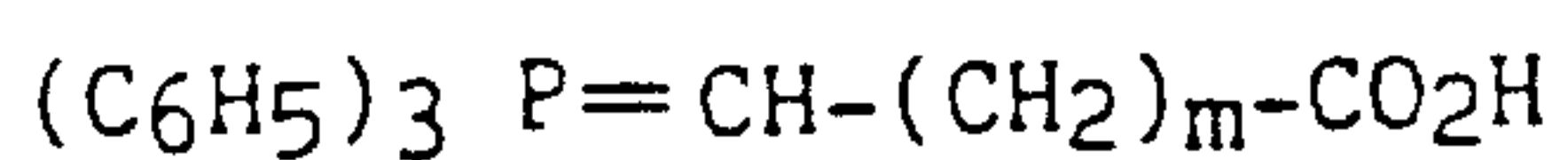
10 dans laquelle R'₂ a la même signification que précédemment,
dont on sépare les diastéréoisomères;

que l'on traite par de l'acide trifluoroacétique,
pour conduire à l'aldéhyde de formule (XIX/a), cas particulier des
composés de formule (XIX) :



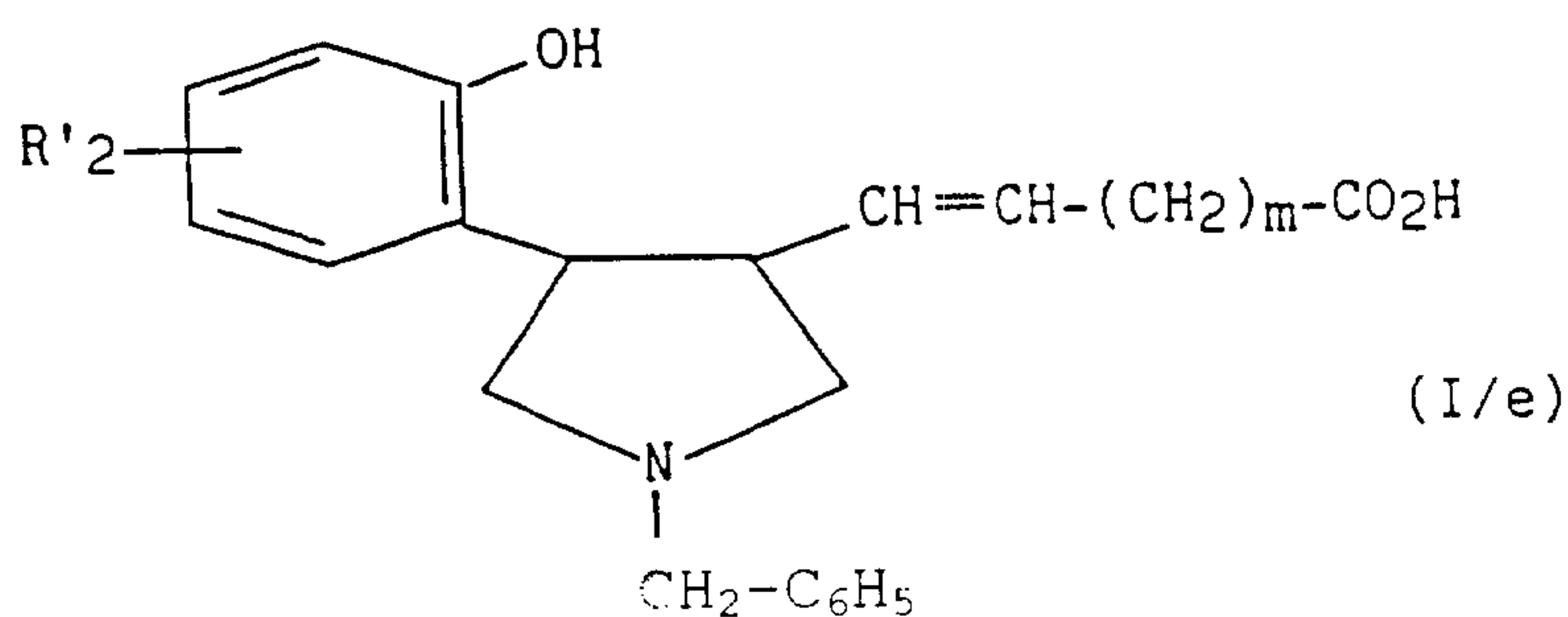
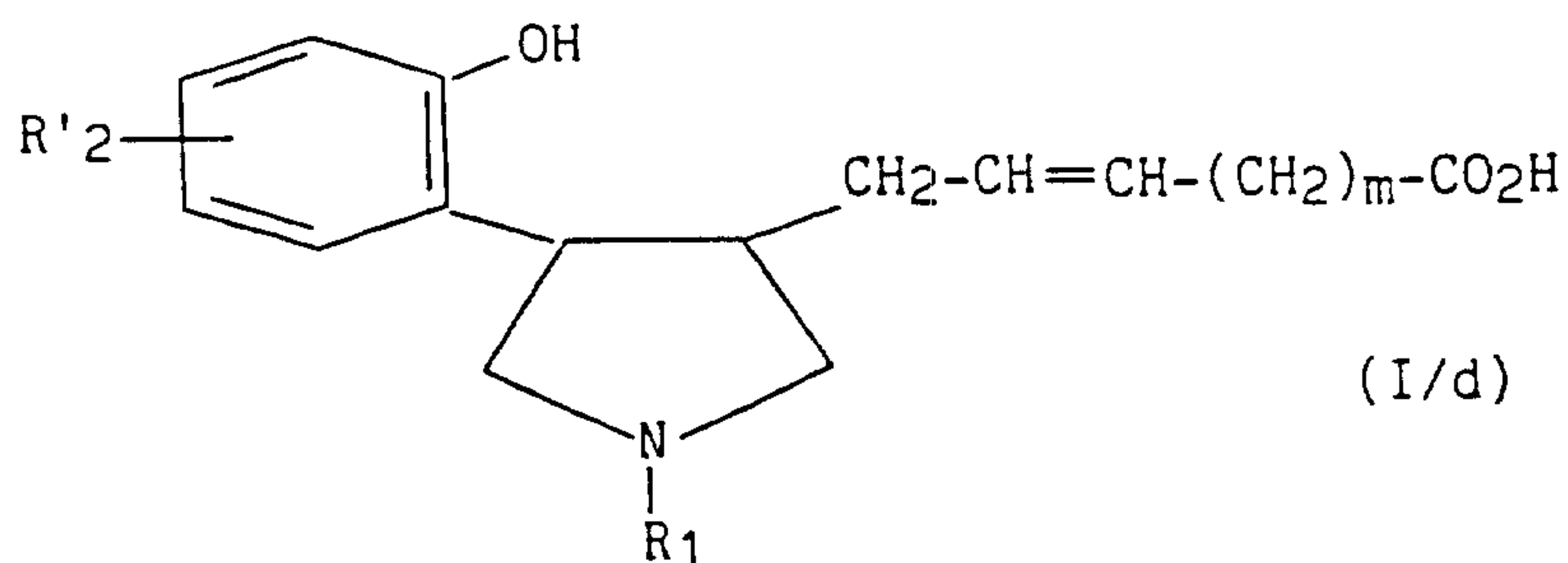
15 dans laquelle R'₂ a la même signification que précédemment,
dont on sépare les diastéréoisomères,

20 composés de formule (XIII) ou (XIX), que l'on fait réagir avec un ylure de
phosphore de formule (X) préparé par réaction du sel de phosphonium
correspondant en présence de terbutanolate de potassium dans du
tétrahydrofurane,

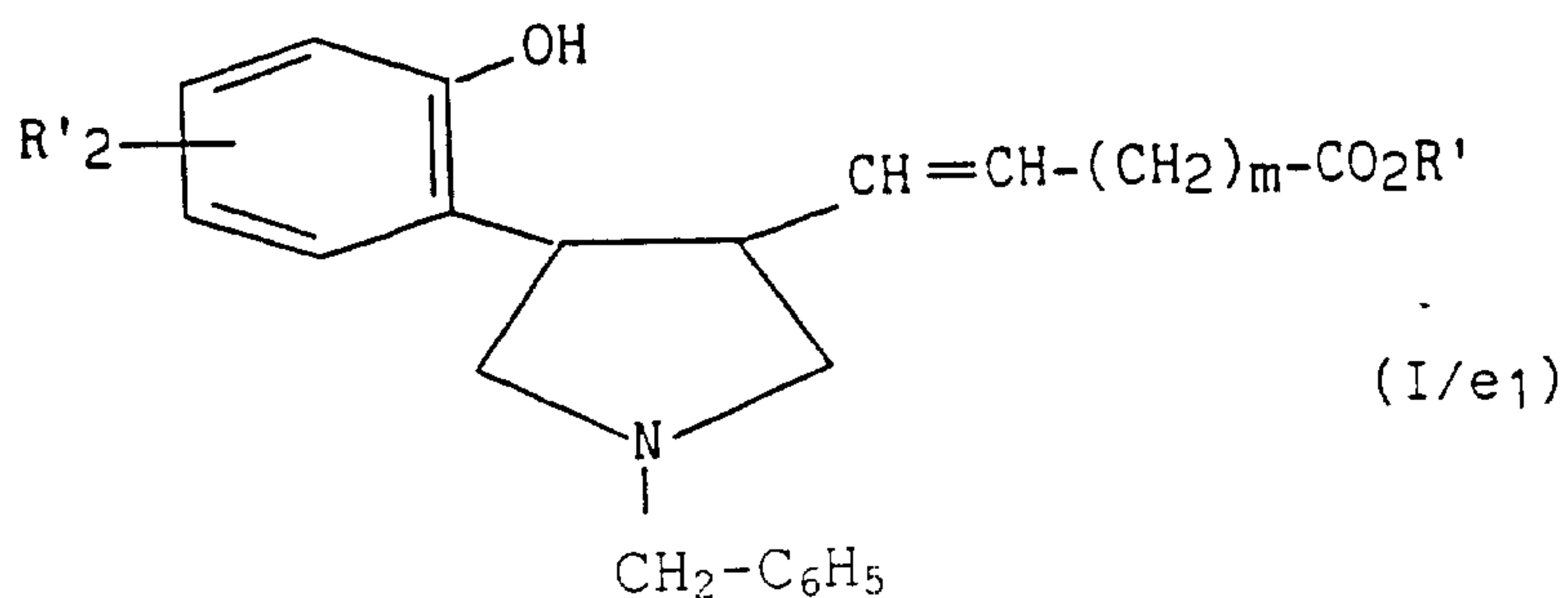
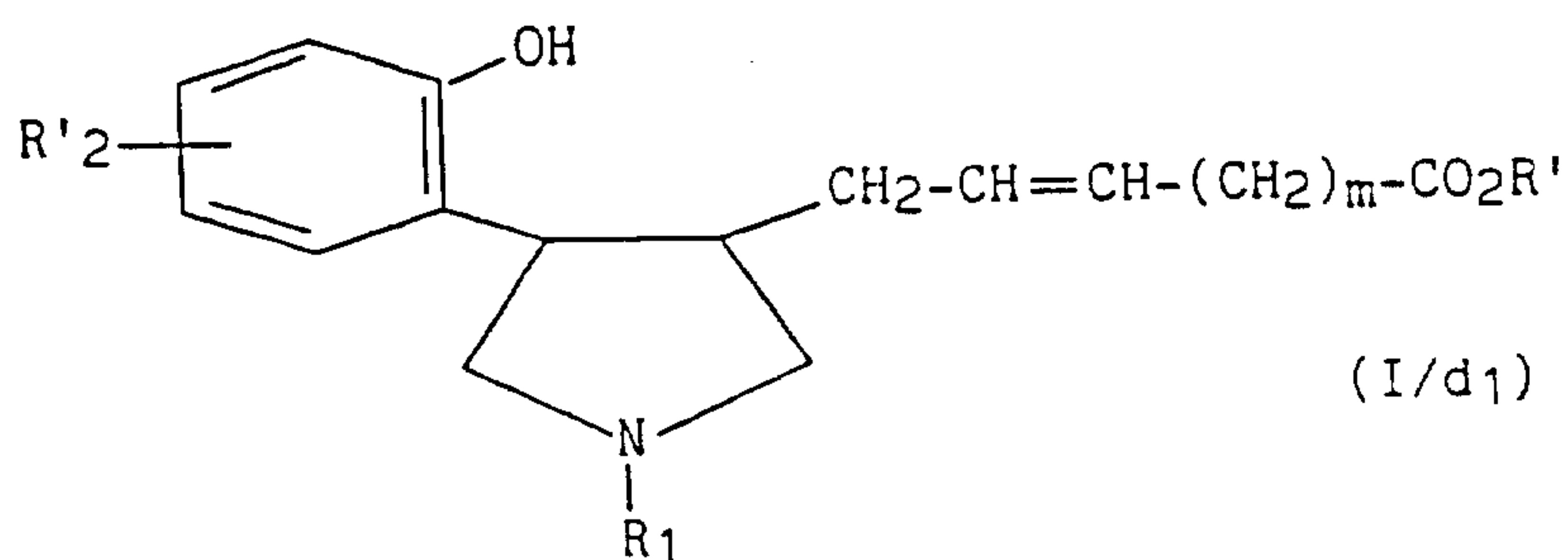


(X)

dans laquelle m a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire respectivement aux composés de formules (I/d) et (I/e), cas
particulier des composés de formule (I) :

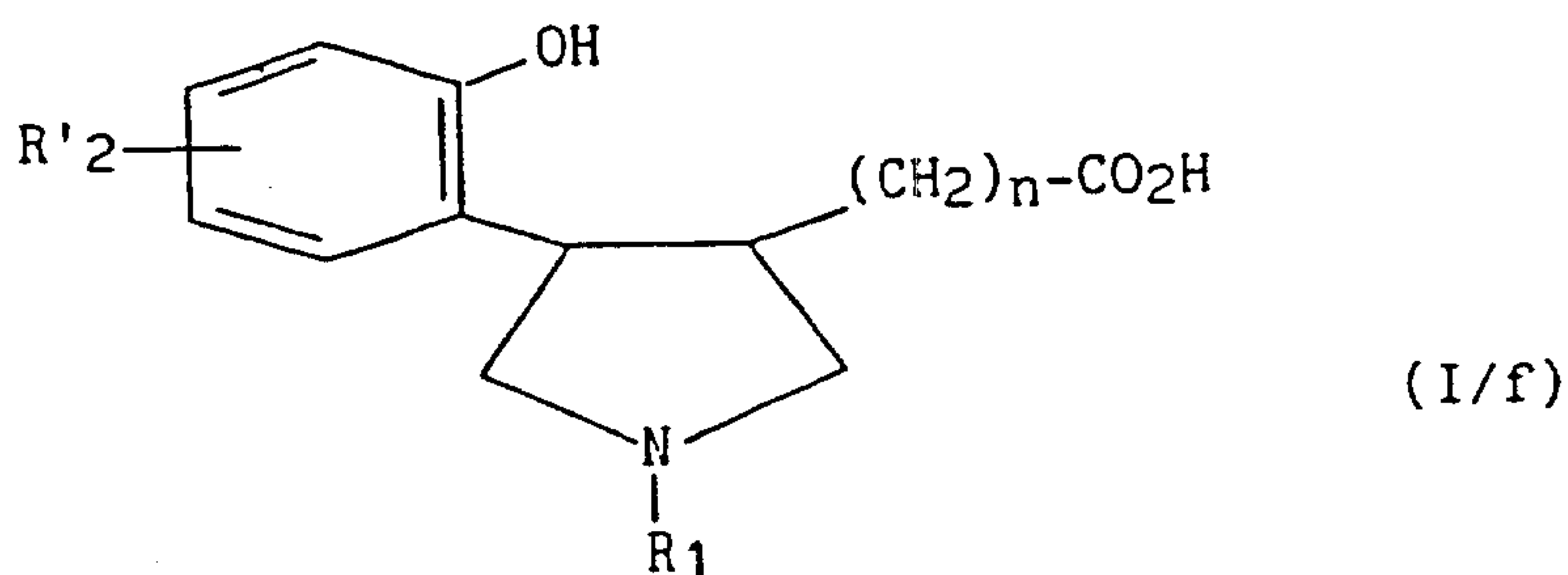


dans lesquelles R₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,
- que l'on estérifie, optionnellement, pour conduire aux composés de
formules (I/d₁) et (I/e₁) correspondants :

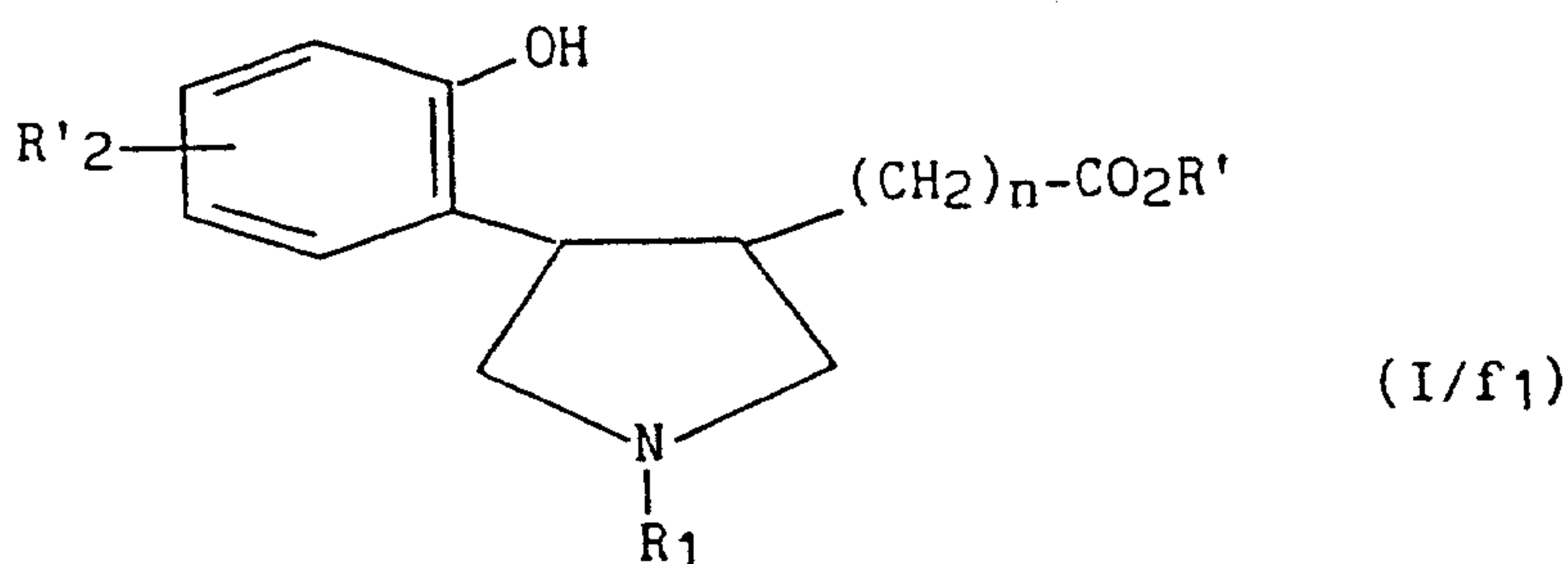


dans lesquelles R₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment et R'
représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- dont on réduit la double liaison par hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



- 5 dans laquelle R₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment, et que l'on transforme, optionnellement, en ester correspondant de formule (I/f₁) :



dans laquelle R₁, R'₂ et R' ont la même signification que précédemment,

- 10 composés de formule (I/d), (I/d₁), (I/e), (I/e₁), (I/f) et (I/f₁) qui constituent l'ensemble des composés de formule (I'),

- qui, lorsque R'₂ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, sont optionnellement transformés en composés de formule (I') dans lesquels R'₂ représente un groupement hydroxy,

- 15 - que l'on purifie,

- dont on sépare les énantiomères, diastéréoisomères ou épimères,

- et que l'on transforme, optionnellement, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20

11/ Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 en

combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

12/ Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant un composé selon l'une des revendications 1 à 8 utiles en tant qu'antagonistes des récepteurs au thromboxane A₂ ou en tant qu'inhibiteurs de la thromboxane A₂-synthase.

13/ L'usage d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 comme antagoniste des récepteurs au thromboxane A₂ ou comme inhibiteur de la thromboxane A₂-synthase.

