

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 13122

(54) Aminocyclopentanone amides, leur préparation et compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

(51) Classification internationale (Int. Cl.⁸). C 07 C 103/00; A 61 K 31/16; C 07 D 295/14.

(22) Date de dépôt 3 juillet 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 4 juillet 1980, demande de brevet, n° 8022048.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 1 du 8-1-1982.

(71) Déposant : Société dite : GLAXO GROUP LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

(72) Invention de : Eric William Collington, Peter Hallett, Christopher John Wallis et Norman Frank Hayes.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Flechner,
63, av. des Champs-Élysées, 75008 Paris.

Les endoperoxydes, prostaglandines G_2 et H_2 et le thromboxane A_2 sont des métabolites réactifs, naturels, de l'acide arachidonique dans les plaquettes humaines. Ce ne sont non seulement de puissants agents d'agglutination, mais ce sont également des constricteurs des muscles lisses bronchiques et vasculaires et il est par conséquent évident que les substances qui contre-

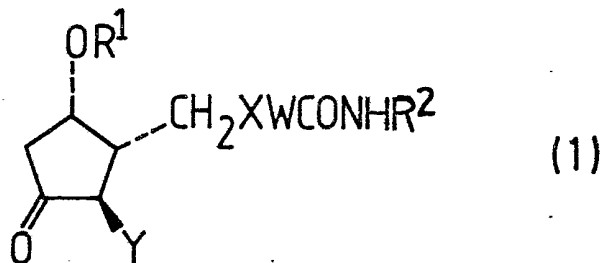
5 carrent leurs effets présentent un intérêt considérable en médecine humaine.

10 La demanderesse a découvert à présent un nouveau groupe de composés qui exercent des activités antagonistes du thromboxane et des endoperoxydes et qui conviennent par conséquent pour le traitement de l'asthme et de maladies cardio-vasculaires. Les composés qui appartiennent à ce groupe possèdent également une bonne stabilité chimique en comparaison de celle des acides

15 carboxyliques apparentés.

La présente invention a par conséquent plus particulièrement pour objet de nouveaux composés de la

20 formule générale (1)



dans laquelle

- R^1 représente (i) un groupe alkyle en C_1-C_5 , linéaire ou ramifié, substitué par (a) un radical phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe cycloalkyle en C_5-C_7 , un groupe phénylalkyle possédant un radical alkyle en C_1-C_3 , un groupe thiényl ou un groupe phényle (éventuellement substitué par un radical alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 ou phényle) 7, (b) un radical thiényl éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe alcoxy en C_1-C_6 , un groupe cycloalkyle en C_5-C_7 ou un groupe phényle (éventuellement substitué par un radical alkyle en C_1-C_3 , alcoxy en C_1-C_3 ou un halogène) 7, ou (c) un radical naphtyl (éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe alcoxy en C_1-C_4), ou (ii) un radical cinnamyle;
- R^2 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical $-(CH_2)_nOR^3$ (où n a une valeur qui fluctue de 2 à 5 et R^3 représente un groupe alkyle en C_1-C_4) ou $-CHR^4(CH_2)_mCOOH$ (où R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et m a une valeur qui varie de zéro à 2);
- W représente un groupe alkylène en C_1-C_7 à chaîne droite ou à chaîne ramifiée;
- X représente un groupe cis ou trans $-CH=CH-$ ou $-CH_2CH_2-$;
- Y représente un groupe amino hétérocyclique saturé (attaché au noyau cyclopentane par l'intermédiaire de l'atome d'azote) qui comporte de 5 à 8 chaînons et (a) contient éventuellement dans le noyau $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, ou $-NR^5$ (où R^5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_7 ou un radical aralkyle possédant un groupement alkyle en C_1-C_4) et/ou (b) est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle en C_1-C_4 ;
- ainsi que les sels physiologiquement acceptables et les solvates de ces composés.

Les formules de structure qui figurent dans le présent mémoire doivent se comprendre comme incluant les énantiomorphes de chacun des composés concernés, comme aussi les mélanges des énantiomorphes racémiques
5 compris, même si la structure précise telle qu'elle apparaît ne se rapporte seulement qu'à l'un des énantiomorphes.

Le groupe amino Y permet aux composés de former des sels avec des acides organiques, par exemple les
10 maléates. De même, lorsque le groupe R^2 est un radical $-\text{CHR}^4(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, des sels peuvent se former avec des bases. Comme exemples de sels de ce genre, on peut citer les sels de métaux alcalins (par exemple de sodium), de métaux alcalino-terreux (par exemple de calcium)
15 et d'amines (par exemple de pipérazine).

Comme exemples de substituants R^2 des types $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^3$ et $-\text{CHR}^4(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, on peut citer les groupes $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ et $-\text{CH}_2\text{COOH}$. R^2 représente, de préférence, un atome d'hydrogène.

20 Le groupe W est, de préférence, un radical $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

X représente, de préférence, un radical cis $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Le groupe amino hétérocyclique Y peut comporter,
25 par exemple, un noyau à 5, 6 ou 7 chaînons, par exemple un radical pyrrolidino, pipéridino, morpholino, pipérazino, thiamorpholino, 1,1-dioxothiamorpholino, homomorpholino et hexaméthylèneimino. Comme exemples des substituants facultatifs qui peuvent être présents
30 sur un second atome d'azote dans le noyau, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle et benzyle. Les atomes de carbone des noyaux hétérocycliques peuvent, par exemple, être substitués par des radicaux méthyle ou éthyle.

35 On préfère les composés dans lesquels Y représente un groupe morpholino ou pipéridino.

Lorsque R^1 représente un groupe alkyle substitué, le groupement alkylène peut contenir, par exemple, de 1 à 3 atomes de carbone et est, de préférence, un radical méthylène.

5 R^1 représente, de préférence, un groupe phényl-alkyle dans lequel le groupement alkyle contient de 1 à 3 atomes de carbone et le groupement phényle est substitué par un groupe thiényle ou phényle (lequel
10 groupe phényle peut lui-même être éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4), ou représente un groupe phénylthiénylalkyle dans lequel le radical alkyle contient de 1 à 3 atomes de carbone.

Comme radicaux R^1 particulièrement préférés,
15 on peut citer les groupes benzyle dans lesquels le radical phényle porte (de préférence en position para) un substituant phényle, tolyle ou méthoxyphényle.

Ainsi, un groupe particulièrement préféré de composés qui répondent à la formule (1) est celui formé
20 par les substances dans lesquelles :

W représente un groupe $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

X représente un radical cis $-\text{CH}=\text{CH}-$,

Y représente un groupe morpholino ou pipéridino,

25 R^1 représente un radical benzyle dans lequel le groupe phényle est substitué par un radical phényle, tolyle ou méthoxyphényle et

R^2 représente un atome d'hydrogène,

ainsi que les sels physiologiquement acceptables et les solvates de ces composés.

30 Les composés de la formule (1) inhibent la thrombo-agglutination et la bronchoconstriction. Pour déterminer l'inhibition de la thrombo-agglutination, des cobayes soumis à un jeûne reçoivent des doses du composé à tester dans un véhicule approprié par la
35 voie orale. On prépare du plasma riche en plaquettes à partir de chaque animal et on mesure l'agglutination

pour une gamme de concentrations en collagène, selon le procédé de Born (Nature 194, 927-929 (1962)). On calcule des courbes de l'effet de concentration du collagène pour chaque échantillon de plasma et on

5 exprime les résultats sous forme de déplacement des courbes après le traitement par le composé.

On détermine l'aptitude des composés conformes à l'invention à inhiber la bronchoconstriction chez le cobaye anesthésié, par la mesure de l'effet qu'ils

10 exercent sur la courbe de réponse à la dose du bronchoconstricteur, à savoir l'acide $\text{[1R-[1}\alpha,4\alpha,5\beta(2),6\alpha-(1E,3S*)_7_7-7-[6-(3\text{-hydroxy-1-octényl})-2\text{-oxabicyclo-[2,2,1]-hept-5-yl]-5-hepténoïque (U-46619)}$.

Les composés conformes à la présente invention

15 présentent par conséquent un intérêt évident pour le traitement de l'asthme et à titre d'inhibiteurs de la thrombo-agglutination et de la thrombose, que l'on peut utiliser au cours de dialyses rénales et pour le traitement et la prévention de maladies vasculaires occlusives, telles que l'artériosclérose, l'athérosclérose,

20 des maladies vasculaires périphériques, des maladies vasculaires cérébrales, y compris les attaques ischémiques transitoires, les attaques brusques et graves, les embolies pulmonaires, les rétinopathies diabétiques,

25 les thromboses post-opératoires, les angines et les infarctus du myocarde. On peut les adapter d'une manière classique à l'utilisation en vue de leur administration, à l'aide d'un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.

Pour l'administration par la voie orale, les

30 compositions pharmaceutiques peuvent prendre la forme, par exemple, de comprimés, de gélules, de poudres, de solutions, de sirops ou de suspensions, que l'on prépare par mise en oeuvre de moyens classiques à l'aide d'excipients acceptables.

35 Les composés peuvent être présentés sous des formes convenant à l'administration par la voie parenté-

rale, par exemple la perfusion continue ou des injections de bols. Les compositions qui conviennent aux injections peuvent être présentées sous la forme de doses unitaires dans des ampoules, ou dans des récipients qui en con-

5 tiennent des doses multiples, avec un conservateur approprié. Les compositions peuvent adopter des formes comme des suspensions, des solutions ou des émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux et peuvent contenir des agents de mise en composition, comme des agents de

10 suspension, de stabilisation et/ou de dispersion. L'ingrédient actif peut également se présenter sous la forme d'une poudre que l'on mélange à un véhicule approprié avant l'emploi, par exemple de l'eau apyrogène, stérile.

On administre de préférence les composés par

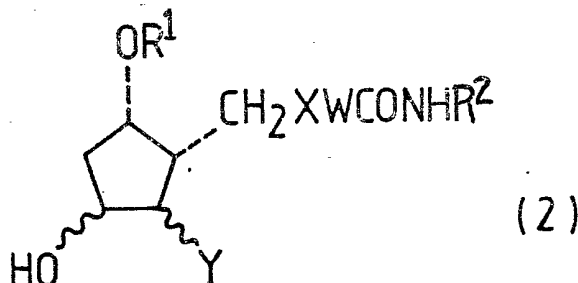
15 la voie orale, par exemple en quantités qui fluctuent de 0,05 à 10 mg/kg de poids corporel, de 1 à 4 fois par jour. En vue du traitement de l'asthme, on peut se servir des composés en combinaison avec d'autres agents anti-

20 asthmatiques. La dose précise de composé que l'on administre dépend bien évidemment de l'âge et de l'état du patient.

On a décrit ci-dessous des procédés appropriés de préparation des composés de la formule (1), les groupes R^1 , R^2 , W, X et Y possédant les significations précédemment indiquées, sauf spécification contraire.

25

(a) On peut préparer les composés de la formule (1) en oxydant un composé hydroxylé correspondant, par exemple un composé de la formule (2)

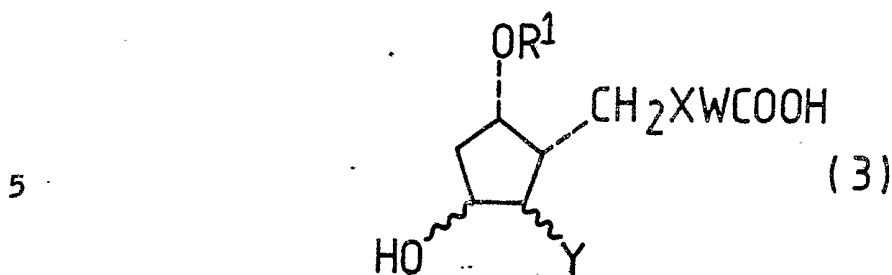


Des procédés appropriés d'oxydation comprennent l'emploi d'un réactif oxydant à Cr^{VI} dans un solvant approprié, par exemple l'acide chromique dans de l'acétone (par exemple le réactif de Jones, de préférence utilisé en présence d'une silice à diatomées, telle que la Celite) ou du CrO_3 dans de la pyridine. Les réactifs précités s'utilisent, par exemple, à des températures qui fluctuent de -20°C à la température ambiante.

D'autres procédés importants comprennent l'utilisation d'un réactif à soufre activé, par exemple (i) un complexe de N-chlorosuccinimide et de sulfure de diméthyle dans un solvant approprié (par exemple le toluène ou le dichlorométhane) à des températures qui fluctuent, par exemple, de -25 à 25°C , de préférence de 0 à 5°C , (ii) un sulfoxyde de dialkyle (par exemple le sulfoxyde de diméthyle) activé par un réactif électrophile approprié (tel que le chlorure d'oxalyle, le bromure d'acétyle ou le chlorure de thionyle) dans un solvant approprié (par exemple le toluène ou le dichlorométhane), par exemple à une température qui fluctue de -70 à -20°C ; on peut également employer du dicyclohexylcarbodiimide à titre de réactif électrophile (de préférence en présence de CF_3COOH ou de son sel de pyridinium), par exemple, à une température de -10°C à la température ambiante, en utilisant les mêmes solvants, ou (iii) un complexe pyridine- SO_3 dans du sulfoxyde de diméthyle, de préférence à une température qui fluctue de 0°C à la température ambiante. Le procédé (ii) ne peut pas s'utiliser lorsque R^2 représente un atome d'hydrogène.

Lorsque Y se trouve dans la configuration α , il faut choisir des conditions qui réalisent l'épimérisation après l'oxydation, par exemple en utilisant un agent oxydant à Cr^{VI} .

On peut préparer les matières de départ de la formule (2) à partir des acides carboxyliques apparentés de la formule (3)



(ou d'un ester alkylique en C_1-C_6 de tels acides)
 en utilisant des procédés classiques de conversion d'
 10 acides en amides.

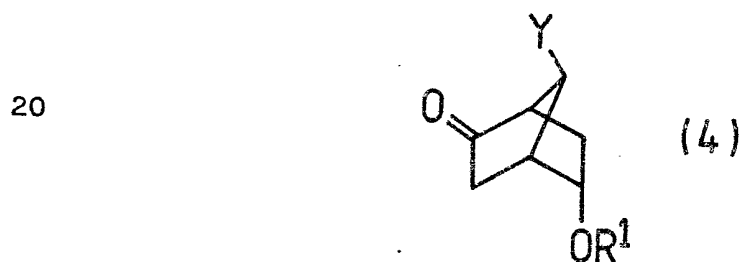
Par exemple, on peut traiter un dérivé réactif
 d'un acide de la formule (3) par de l'ammoniac ou une
 amine H_2NR^2 dans un solvant approprié, par exemple l'
 acétone ou l'acétonitrile. Le dérivé réactif est commo-
 15 dément un anhydride mixte de l'acide (3), formé, par
 exemple, par le traitement de l'acide (3) par un chloro-
 formiate en présence d'une base appropriée, par exemple
 la triéthylamine ou la pyridine. Le chloroformiate peut
 être, par exemple, un chloroformiate d'alkyle en C_1-C_6
 20 (par exemple de méthyle, d'éthyle, d'isobutyle, de sec-
 butyle, de t-butyle, d'isopropyle ou d'isoamyle), d'aryle
 (par exemple de phényle) ou d'aralkyle (par exemple de
 benzyle).

Le dérivé réactif peut également être un imida-
 25 zolide formé, par exemple, par le traitement de l'acide
 (3) par du 1,1'-carbonyldiimidazole. Le groupe hydroxy
 cyclique doit être protégé au cours de cette dernière
 réaction, par exemple sous la forme d'un groupe tétra-
 hydro-2H-pyranne-2-yloxy ou t-butyldiméthyl-silyloxy.
 30 Ces groupes protecteurs peuvent subséquemment être enlevés
 par hydrolyse à l'acide.

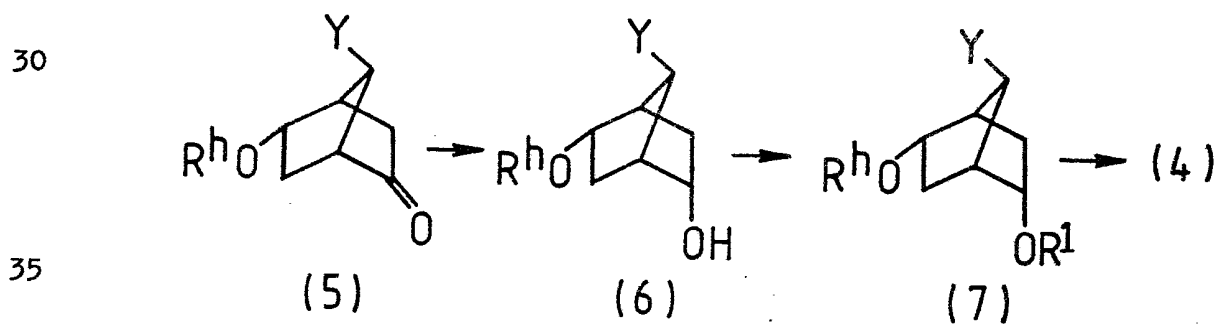
Conformément à un autre procédé, on peut, par
 exemple, chauffer un ester d'un acide de la formule (3)
 (par exemple à $100-130^\circ C$) avec de l'ammoniac ou une amine
 35 H_2NR^2 , éventuellement en utilisant un solvant, tel qu'un
 alcool.

La préparation de nombre des acides de la formule (3) et de leurs esters où Y se trouve en position β et le groupe hydroxyle du cycle se trouve en position α est décrite dans le mémoire descriptif du brevet britannique n° 2028805A. On peut utiliser les mêmes procédés généraux pour préparer tous ces composés en utilisant des matières de départ contenant le groupe R^1 voulu.

Les acides de la formule (3) et leurs esters où Y et le groupe hydroxyle du cycle se trouvent tous deux en configuration α peuvent également se préparer par mise en oeuvre des procédés décrits dans le mémoire descriptif du brevet britannique n° 2028805A, en utilisant une norbornanone de la formule (4) à titre de matière de départ :



On peut préparer les norbornanones de la formule (4) par mise en oeuvre de la suite réactionnelle qui suit :



(R^h ci-dessus représente un groupe protégeant la fonction hydroxyle). Ainsi, on réduit d'abord la norbornanone (5) (par exemple à l'aide de NaBH₄) en l'alcool (6) dans lequel on introduit ensuite le groupe R¹ (par exemple par réaction sur un composé de la formule R¹L dans laquelle L représente un groupe labile, par exemple un atome d'halogène ou un radical tosylate), de façon à obtenir le composé (7). On enlève ensuite le groupe protecteur (R^h) et on oxyde le groupe hydroxyle (par exemple de la manière décrite à propos du procédé (a)) de façon à obtenir la norbornanone (4).

On peut préparer les norbornanones (5) par mise en oeuvre du procédé général décrit dans le mémoire descriptif du brevet britannique n° 2028805A.

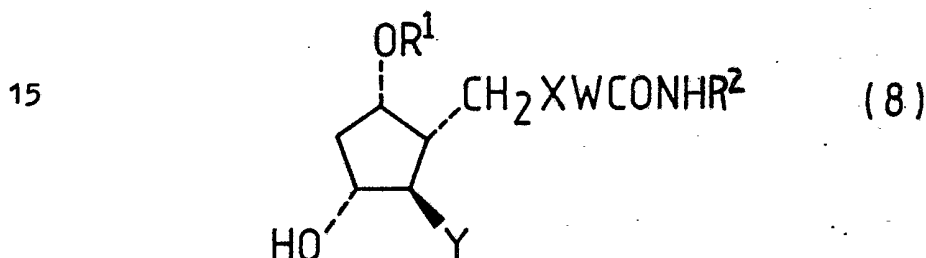
On peut préparer les composés de la formule (3) et leurs esters où Y se trouve en configuration α et le groupe hydroxyle du cycle se trouve en configuration β, par l'épimérisation du composé correspondant dans lequel le groupe hydroxyle du cycle se trouve en position α. Ceci peut, par exemple, s'effectuer à l'aide de tri-phénylphosphine, en présence d'un acide (par exemple l'acide formique ou l'acide benzoïque) et de (C₂H₅OOCC.N)₂ à la température ambiante, cette opération étant suivie du traitement par une base (par exemple K₂CO₃) dans un solvant, tel que le méthanol.

Les acides de la formule (3) et leurs esters où tant Y que le groupe hydroxyle du cycle se trouvent en position β, peuvent se préparer à partir du composé correspondant de la formule (3) dans laquelle le groupe hydroxyle est en position α, par oxydation du groupe hydroxyle (par exemple par la méthode du procédé (a)), suivie d'une réduction (par exemple à l'aide de tri-sec-butylborohydrure de lithium).

(b) Les composés de la formule (1) peuvent également se préparer par la réduction sélective d'un composé correspondant de la formule (1) dans laquelle

X représente un groupe acétylène. Des procédés de réduction appropriés comprennent l'emploi d'hydrogène en présence d'un catalyseur, par exemple du palladium, sur un support (par exemple CaCO_3 ou BaSO_4) et empoisonné, par exemple, à l'aide de plomb ou de pyridine. Les solvants appropriés comprennent l'acétate d'éthyle ou le méthanol.

Les acétylènes nécessaires à titre de matières de départ pour la mise en oeuvre de cette réaction peuvent se préparer à partir d'un amide de la formule (8) dans laquelle X représente un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$

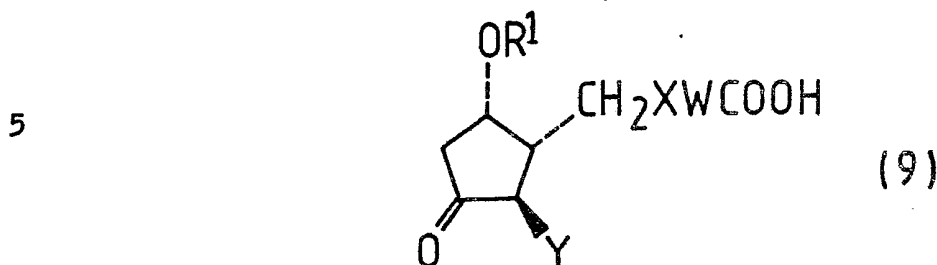


20 On brome d'abord le chlorhydrate de l'amide (8) de façon à obtenir le composé correspondant dans lequel X représente un groupe $-\text{CHBr}.\text{CHBr}-$, par exemple en utilisant du brome dans du CH_2Cl_2 à 0°C .

25 On soumet ensuite le composé dibromé à une déshydrobromation de façon à engendrer le groupe acétylène, par exemple en deux étapes, en utilisant du t-butyrate de potassium d'abord à 0°C et ensuite à la température ambiante. L'oxydation réalisée, par exemple de la manière décrite à propos du procédé (a), engendre ensuite la matière de départ voulue.

30 (c) Les composés de la formule (1) peuvent également se préparer par l'amidation d'un dérivé réactif de l'acide carboxylique correspondant. On peut réaliser cette réaction de la manière décrite plus haut à propos de la préparation d'amides de la formule (2) à partir d'acides de la formule (3). Ainsi, par exemple, on peut

faire réagir un dérivé réactif d'un acide (9)



10 (par exemple un anhydride ou un imidazolide tel que décrit plus haut) sur de l'ammoniac ou une amine H_2NR^2 .

On peut préparer les acides de la formule (9) par oxydation de l'acide correspondant de la formule (3) ou un dérivé protégé de celui-ci, par exemple un ester
15 trialkylsilylique, par exemple de la manière décrite à propos du procédé (a).

(d) On peut préparer les composés de la formule (1) dans laquelle X représente un groupe $-CH_2CH_2-$ par l'hydrogénation catalytique d'un composé correspondant dans lequel X représente un radical $-CH=CH-$, en
20 utilisant un catalyseur tel que l'oxyde de palladium.

(e) On peut préparer des sels des composés de la formule (1) en traitant un amide de la formule (1) par un acide, ou par une base lorsque le groupe R^2 est
25 un radical $-CHR^4(CH_2)_mCOOH$, dans un solvant approprié, tel que l'éther.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans pour autant limiter cette dernière. Dans ces exemples, les températures apparaissent en degrés
30 centigrades. On a effectué le séchage avec du $MgSO_4$ anhydre. "Hyflo" est un adjuvant de filtration.

Dans les exemples, on a utilisé les abréviations suivantes :

35 TLC - chromatographie en couche mince sur silice,
GLC - chromatographie en phase gazeuse-liquide,
EA - acétate d'éthyle, THF - tétrahydrofuranne,

PE - éther de pétrole (P.E. 40-60°C), DMSO - sulfoxyde de diméthyle, DMF - diméthylformamide, Dibal - hydrure de diisobutyl-aluminium, PTSA - acide p-toluène-sulfonique.

5 On a effectué la chromatographie en utilisant du gel de silice, sauf spécification contraire. Les abréviations qui suivent définissent l'éluant utilisé pour la chromatographie et la chromatographie en couche mince :

- | | | |
|----|------------------------------|--------------------------|
| 10 | (A) EA-méthanol 85:15 | (B) éther-méthanol 9:1 |
| | (C) éther-méthanol 4:1 | (D) EA-méthanol 9:1 |
| | (E) éther-méthanol 85:15 | (F) éther-méthanol 95:5 |
| | (G) éther-méthanol 92:8 | (H) éther-méthanol 6:4 |
| | (I) éther-méthanol 97:3 | (J) éther-méthanol 88:12 |
| 15 | (K) éther-PE 4:1 | (L) éther |
| | (M) éther-méthanol 96:4 | (N) éther-méthanol 7:3 |
| | (O) éther-méthanol 1:1 | (P) EA-méthanol 95:5 |
| | (Q) PE (P.E. 60-80°C)-EA 9:1 | |

20 Les préparations des intermédiaires 1 - 3 sont décrites dans le mémoire descriptif du brevet britannique n° 2 028 805 A.

Intermédiaire 1

25 Acide $\text{[1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\text{]}-(\pm)\text{-7-[5-[1,1'-biphényl]-4-yl]-méthoxy-3-hydroxy-2-(4-morpholinyl)cyclopentyl-5-hepténoïque}$

Intermédiaire 2

$\text{[1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\text{]}-(\pm)\text{-Méthyl 7-[5-[1,1'-biphényl]-4-yl]-méthoxy-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl-5-hepténoate}$

30 Intermédiaire 3

Acide $\text{[1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 5\alpha\text{]}-(\pm)\text{-7-[5-[1,1'-biphényl]-4-yl]-méthoxy-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentyl-5-hepténoïque}$

Intermédiaire 4a

$\text{[4-Méthyl-(1,1'-biphényl)-4-yl]-méthanol}$

35 On a ajouté de l'ester méthylique d'acide 4-méthyl-(1,1'-biphényl)-4-carboxylique (1,43 g) dans de

1 l'éther (25 ml) et du THF (25 ml), en l'espace de 5 minutes, à du LiAlH_4 (420 mg) dans de l'éther (25 ml). On a agité le mélange à la température ambiante pendant 1 heure, puis on l'a versé dans de la glace. On a ajouté du

5 NaOH aqueux (1M, 2,1 ml) et on a ajouté un excès de Na_2SO_4 anhydre après agitation (15 minutes). On a filtré le mélange et on a évaporé le filtrat de façon à obtenir un solide. La cristallisation dans un mélange de cyclohexane et de méthanol a donné le composé indiqué dans

10 le titre (1,04 g) possédant un point de fusion de 128-31°. Intermédiaire 4b

4-Bromométhyl-4'-méthyl (1,1'-biphényle)

A une solution froide (0°) de l'intermédiaire 4a (0,917 g) dans du CH_2Cl_2 sec (14 ml), on a ajouté du PBr_3

15 (0,29 ml). Après une agitation de 1 heure à 0°, on a ajouté une solution à 8 % de NaHCO_3 (30 ml) et on a séparé les couches. On a extrait la couche aqueuse par du CH_2Cl_2 (2 x 30 ml), on l'a séchée et on l'a évaporée de façon à obtenir un solide (0,99 g). La cristallisation dans du

20 PE (P.E. 60-80°) a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre (0,91 g) possédant un point de fusion de 100-102°.

Intermédiaire 4c

1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\frac{2}{-}$)-Méthyl 7-[5-[4'-méthyl(1,1'-

25 biphényl)-4-yl]méthoxy-3-hydroxy-2-(4-morpholinyl)-cyclopentyl]-5-hepténoate

On a agité une solution de 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-méthyl 7-[5-hydroxy-2-(4-morpholinyl)-3-(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-hepténoate (0,43 g)

30 et de l'intermédiaire 4b (0,68 g) dans du DMF sec (6 ml), à 0°, sous atmosphère d'azote, au cours de l'addition de NaH (0,08 g, dispersion à 80 % dans de l'huile). Après 4 heures à 20°, on a soigneusement versé le mélange dans une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (70 ml) et on a

35 soumis le tout à une extraction par de l'éther (3 x 40 ml). On a séché les extraits, on les a filtrés et évaporés et

on a ensuite agité le résidu avec une solution d'acide sulfurique méthanolique à 5 % (20 ml) à 20° pendant 2 heures. On a versé le mélange dans une solution à 8 % de NaHCO₃ (100 ml), on a soumis le tout à une extraction par de l'éther (3 x 50 ml), on l'a séché, évaporé et on a purifié le résidu par chromatographie (P). Le composé indiqué dans le titre cristallisa dans un mélange d'éther et de PE sous forme d'aiguilles (0,14 g), possédant un point de fusion de 75-77°.

10 Intermédiaire 4

Acide 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-7- β -hydroxy-5- β -4'-méthyl(1,1'-biphényl)-4-yl7méthoxy7-2-(4-morpholinyl)-cyclopentyl7-5-hepténoïque

On a agité une suspension de l'intermédiaire 4c (0,44 g) dans du méthanol (2 ml) et de l'eau (4 ml) contenant du KOH (0,35 g) à la température ambiante pendant 7 heures. On a éliminé le méthanol et on a ensuite dilué le résidu avec de l'eau (75 ml), puis on a procédé à un lavage à l'éther (75 ml) et une acidification précautionneuse jusqu'à un pH de 6 à l'aide d'acide chlorhydrique 2N. L'extraction par de l'éther (4 x 50 ml), suivie du séchage et de l'évaporation, a donné le composé indiqué dans le titre (0,35 g) sous la forme d'une mousse. IR (CHBr₃) 3500, 3200 (l.), 1730, 1700 cm⁻¹. TLC (D) R_f 0,25.

25 Intermédiaire 5a

(endo,anti)-($\pm$)-6- β -4'-Méthoxy(1,1'-biphényl)-4-yl7-méthoxy7-8-(4-morpholinyl)-2-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-one

On a ajouté du 4-bromanisole (7,48 g) dans de l'éther (30 ml) à des tournures de magnésium (1,06 g) dans du THF (40 ml) contenant un petit cristal d'iode. Après 0,5 heure, une réaction exothermique se produisit que l'on modéra à l'aide d'un refroidissement au bain d'eau. On a agité le mélange ainsi obtenu à 20° pendant 0,5 heure supplémentaire et on l'a ensuite ajouté, sous atmosphère d'azote, à une solution agitée et refroidie

(5°) de ZnBr_2 anhydre (9,0 g) dans du THF (40 ml) et on a ensuite agité le tout pendant 1 heure.

On a ajouté goutte à goutte du Dibal (1M dans de l'hexane; 5,72 ml) à une suspension de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (2,0 g) dans du THF (20 ml). Après une agitation de 5 minutes, on a ajouté une solution de l'intermédiaire 8d (2,38 g) dans du THF (35 ml), puis, après 5 minutes supplémentaires, on a procédé à l'addition de la solution de bromure de 4-méthoxyphénylzinc décrite plus haut. On a agité le mélange ainsi obtenu sous atmosphère d'azote pendant 18 heures à 20°. On a ensuite chassé le solvant sous vide, on a ajouté une solution de NH_4Cl (150 ml) et on a extrait le mélange à l'acétate d'éthyle (3 x 100 ml). L'évaporation des extraits séchés a donné une huile que l'on a chromatographiée (EA) de façon à engendrer le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide. La cristallisation dans de l'EA-PE (P.E. 60-80°) a donné une matière (1,58 g) possédant un point de fusion de 123-125°.

Intermédiaire 5b

(1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(±)-3-Hydroxy-5- $\left[\left[\right. \right. 4'$ -méthoxy(1,1'-biphényl)-4-yl/méthoxy $\left. \left. \right] \right]$ -2-(4-morpholinyl)cyclopentane acétaldéhyde

On a agité une solution de l'intermédiaire 5a (1,6 g) dans du CH_2Cl_2 (25 ml) à -70°, sous atmosphère d'azote, au cours de l'addition de Dibal (1M dans de l'hexane, 8,7 ml). Après 1,5 heure à -70°, on a précautionneusement ajouté du méthanol (25 ml) et on a laissé le mélange revenir à la température ambiante pour ensuite poursuivre son agitation pendant 18 heures. On a filtré le mélange à travers de l'Hyflo et on a évaporé le filtrat de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse (1,68 g). IR (CHBr_3) 3580/3560 (1), 1715, 1240, 1040 cm^{-1} .

Intermédiaire 5

Acide $\alpha(Z), 28, 3\alpha, 5\alpha$ -($\pm$)-7-[3-hydroxy-5-[[4'-méthoxy-(1,1'-biphényl)-4-yl]méthoxy]-2-(4-morpholinyl)cyclopentyl]-5-hepténoïque

- 5 A une solution de t-butyrate de potassium (2,28 g) dans du THF (15 ml) on a ajouté, sous atmosphère d'azote, du bromure de (4-carboxybutyl)triphenylphosphonium (4,5 g). Après 15 minutes à 20°, on a ajouté une solution de l'intermédiaire 5b (1,6 g) dans du THF et on a poursuivi l'agitation pendant 1 heure supplémentaire.
- 10 On a ajouté de l'eau (2 ml) et on a chassé le THF sous vide. On a repris le résidu dans de l'eau (100 ml), on l'a alcalinisé (pH 10) avec une solution de NaOH et on l'a lavé à l'éther (2 x 75 ml). On a ajusté le pH de la couche aqueuse à 6 avec de l'acide chlorhydrique 2N,
- 15 on l'a extrait à l'éther (5 x 75 ml), on l'a séché, évaporé et redissous dans de l'EA (25 ml) et de l'éther (40 ml). A la solution, on a ajouté un excès de solution étherée d'acide chlorhydrique, puis on a procédé à un refroidissement jusqu'à ce que la cristallisation se
- 20 produisît. La filtration et la purification dans un mélange d'EA et de méthanol ont donné le composé indiqué dans le titre (1,2 g) sous forme de son chlorhydrate. P.F. 164-166°.

Intermédiaire 6a

- 25 4-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-phénylthiophène

- On a traité une solution de 5-bromo-3-thiophène-carboxaldéhyde (32,5 g) dans du benzène (500 ml) par du PTSA (0,323 g) et de l'éthylène-glycol (21,1 g) et on a chauffé le mélange au reflux dans un appareil de Dean et Stark, jusqu'à ce que le volume théorique d'eau eût été
- 30 chassé. Après le refroidissement, on a lavé le mélange à l'eau (2 x), puis à l'aide d'une saumure, on l'a séché, filtré et concentré et on a distillé le résidu (P.E. 96-100° à 0,4 mm) de façon à obtenir le composé indiqué
- 35 dans le titre sous la forme d'une huile (24 g).

Analyse trouvé : C 35,8 ; H 3,0

$C_7H_7BrO_2S$ exige : C 35,7 ; H 3,0 %.

Intermédiaire 6b

5-Phényl-3-thiophènecarboxaldéhyde

5 On a ajouté une solution de chlorure de phénylmagnésium dans du THF (82,94 ml, 2,39 M) à une solution de $ZnBr_2$ (44,6 g) dans du THF sec (350 ml) sous atmosphère d'azote. On a agité le mélange à la température ambiante pendant 15 minutes.

10 On a ajouté goutte à goutte du Dibal (9,91 ml, 1 M) en solution dans de l'hexane à un mélange agité de triphénylphosphine (10,39 g) et d'acétoacétonate de nickel (2,55 g) dans du THF sec (150 ml) sous atmosphère d'azote. On a ajouté une solution de l'intermédiaire 6a (23,3 g)
15 dans du THF sec (150 ml) après 10 minutes. On a ensuite ajouté goutte à goutte la solution contenant le réactif d'organozinc et on a agité le mélange pendant 1 heure.

On a ajouté de l'acide chlorhydrique 2N (400 ml) à 0° et on a agité le mélange à la température ambiante
20 pendant 0,5 heure. On a séparé les deux couches et on a extrait la couche aqueuse par de l'éther (2 x 400 ml), on l'a lavée avec une solution de $NaHCO_3$ et une saumure et on l'a séchée. L'élimination du solvant sous vide a donné un solide (32,8 g) que l'on a chromatographié (Q)
25 de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (13,35 g), P.F. 64-65° (dans PE (P.E. 60-80°)).

Intermédiaire 6c

5-Phényl-3-thiophèneméthanol

On a traité une solution agitée de l'intermédiaire
30 6b (12 g) dans du méthanol (120 ml) par du $NaBH_4$ (1,82 g) à la température ambiante pendant 15 minutes. On a refroidi le mélange jusqu'à 0° et on l'a traité par une solution de NH_4Cl (200 ml), puis on l'a traité par de l'eau (200 ml) et de l'éther (400 ml). On a séparé l'extrait étheré et
35 on a davantage extrait la phase aqueuse par de l'éther (400 ml). On a lavé les extraits réunis avec une saumure, on les a séchés, filtrés et évaporés, de façon à obtenir

le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide (11,5 g), P.F. 92-93°.

Intermédiaire 6d

4-(Bromométhyl)-2-phénylthiophène

- 5 On a traité une solution de l'intermédiaire 6c (4 g) dans du CH_2Cl_2 (70 ml) à 0° par du tribromure de phosphore (1,32 ml) dans du CH_2Cl_2 (5 ml). Après 10 minutes, on a ajouté une solution à 8 % de NaHCO_3 (70 ml) et on a séparé les couches. On a extrait la phase
- 10 aqueuse par du CH_2Cl_2 (40 ml). On a lavé les couches organiques réunies avec une saumure (50 ml), on les a séchées et évaporées de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (4,87 g). TLC (L) R_f 0,58.

Intermédiaire 6e

- 15 $[\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-(\pm)$ -Méthyl 7- $\sqrt{3}$ -hydroxy-2-(4-morpholinyl)-5- $\sqrt{(2\text{-phénylthiène-4-yl)méthoxy}}/\text{cyclopentyl}$ -5-hepténoate

- On a ajouté de l'hydruure de sodium (0,88 g, dispersion à 50 % dans de l'huile) à une solution
- 20 agitée de l'intermédiaire 6d (4,6 g) et de l'ester méthyllique de l'acide $[\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-(\pm)$ -7- $\sqrt{5}$ -hydroxy-2-(4-morpholinyl)-3- $\sqrt{(t\text{étrahydro-2H-pyranne-2-yl})\text{oxy}}/\text{cyclopentyl}$ -5-hepténoïque (2,5 g) dans du DMF sec (15 ml) à 0°. Après 1 heure à la température ambiante, on a
- 25 ajouté une solution de chlorure d'ammonium (100 ml) à 0° et on a ajusté le pH à 6,5 en se servant de KH_2PO_4 . On a extrait le mélange par de l'éther (3 x 100 ml) et on a lavé les extraits réunis avec de l'eau (2 x 200 ml), on les a séchés et évaporés. On a agité le résidu avec
- 30 un mélange de méthanol et d'acide sulfurique concentré 9:1 (20 ml) pendant 3 heures. On a ajouté une solution à 8 % de NaHCO_3 (100 ml) et on a extrait le mélange par de l'EA (3 x 70 ml). On a lavé les extraits réunis avec une saumure (100 ml), on les a séchés et évaporés et on
- 35 a purifié le résidu par chromatographie (B) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme

d'une huile (0,98 g). IR (CHBr₃) 3590, 1728 cm⁻¹.

Intermédiaire 6

Acide 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α -($\pm$)-7-[-3-hydroxy-2-(4-morpho-
linyl)-5-[(2-phénylthiène-4-yl)méthoxy]cyclopentyl]-
 5-hepténoïque

5 On a agité une solution de l'intermédiaire 6e
 (0,9 g) dans du méthanol (10 ml) et une solution de
 NaOH 2N (5 ml) à la température ambiante pendant 3 heu-
 res. On a chassé le méthanol sous vide et on a ajusté
 10 la solution résiduelle à un pH de 6,5 à l'aide de
 KH₂PO₄. On a extrait le mélange par de l'EA (3 x 15 ml)
 et on a lavé les extraits réunis avec une saumure (10 ml),
 on les a séchés et évaporés de façon à obtenir le composé
 indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse (0,84 g).
 15 TLC (C) R_f 0,48.

Intermédiaire 7a

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-($\pm$)-Hexahydro-5-hydroxy-4-(4-thio-
morpholinyl)-2H-cyclopenta(b)furanne-2-one, S-dioxyde,
chlorhydrate

20 On a hydrogéné une solution d'(endo,anti)-($\pm$)-
 6-(phénylméthoxy)-8-(4-thiomorpholinyl)-2-oxabicyclo-
 [3.2.1]octane-3-one, S-dioxyde (10 g) dans de l'éthanol
 (60 ml) et de l'eau (40 ml) contenant de l'acide chlor-
 hydrique concentré (40 ml), sur du charbon de bois
 25 supportant 10 % d'oxyde de palladium pré-réduit (5 g,
 dispersion à 50 % dans de l'eau) dans de l'éthanol
 (40 ml). On a filtré le mélange et on a évaporé le fil-
 trat sous vide de façon à obtenir le composé indiqué
 dans le titre sous la forme d'un solide (8,55 g), P.F.
 30 >230° (déc.) (dans eau-éthanol).

Intermédiaire 7b

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-($\pm$)-Hexahydro-5-[-(tétrahydro-2H-pyranne-
2-yl)oxy]-4-(4-thiomorpholinyl)-2H-cyclopenta(b)furanne-
2-one, S-dioxyde

35 On a ajouté du dihydropyranne (3,1 ml) à une
 solution agitée de la base libre de l'intermédiaire 7a

(1,56 g) et de PTSA (1,17 g) dans du DMF sec (30 ml) à -10° . On a laissé le mélange atteindre la température ambiante et on a poursuivi l'agitation pendant 18 heures, puis on l'a versé dans une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (50 ml), on l'a extrait par de l'EA (4 x 100 ml), on l'a lavé à l'eau, on l'a séché, filtré et concentré. On a chromatographié le résidu (F) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile visqueuse (1,89 g). IR (CHBr_3) 1762 cm^{-1} .

10 Intermédiaire 7c

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(±)-Hexahydro-5-[(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]-4-(4-thiomorpholinyl)-2H-cyclopenta(b)furanne-2-ol, S-dioxyde

On a ajouté goutte à goutte du Dibal (1,43 M dans de l'hexane, 3,9 ml) à une solution agitée de l'intermédiaire 7b (1 g) dans du CH_2Cl_2 sec (15 ml) sous atmosphère d'azote à -70° . Après 15 minutes, on a précautionneusement ajouté du méthanol (15 ml) et on a laissé le mélange se réchauffer jusqu'à la température ambiante. Après 1 heure, on a filtré le mélange et on a évaporé le filtrat de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (0,95 g).

Analyse trouvé : C 53,2 ; H 7,6 ; N 3,5

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$ exige : C 53,2 ; H 7,5 ; N 3,9 %.

25 Intermédiaire 7

[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-Méthyl 7-[(5-hydroxy-3-[(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]-2-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl]-5-hepténoate, S-dioxyde

A une solution agitée de t-butylate de potassium (1,12 g) dans du THF sec (10 ml), sous atmosphère d'azote sec, on a ajouté du bromure de (4-carboxybutyl)triphenylphosphonium (2,21 g) et on a agité le mélange à 22° pendant 15 minutes, puis on a ajouté une solution de l'intermédiaire 7c (0,9 g) dans du THF (5 ml) et on a poursuivi l'agitation pendant 30 minutes supplémentaires. On a ajouté de l'eau (50 ml) et on a extrait le mélange

par de l'EA (3 x 25 ml). On a ajusté la phase aqueuse à un pH de 6,5 à l'aide d'une solution de KH_2PO_4 et on l'a ensuite extraite par de l'EA (3 x 30 ml), on l'a lavée avec une saumure, on l'a séchée et on l'a traitée par du diazométhane étheré. La concentration a permis d'obtenir une huile que l'on a chromatographiée (F) de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre (0,63 g).

Analyse trouvé : C 57,8 ; H 8,3 ; N 2,9

10 $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_7\text{S}$ exige : C 57,5 ; H 8,1 ; N 3,1 %.

Intermédiaire 8a

(endo,anti)-(-)-7-(4-Morpholinyl)-5-[(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]bicyclo[2.2.1]heptane-2-one

On a ajouté goutte à goutte de la morpholine (76 ml), en l'espace de 15 minutes, à une solution agitée d'(exo,endo)-(+)-2-bromo-3-[(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]bicyclo[3.2.0]heptane-6-one (100,8 g) dans de l'acétone (500 ml) à 0°. Après 2 heures à 5°, on a agité le mélange à 20° pendant 18 heures et on l'a ensuite filtré. L'évaporation du filtrat a donné une huile que l'on a reprise dans de l'éther, filtrée et lavée (eau, 2 x 100 ml). On a séché la solution étherée, on l'a filtrée et évaporée de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide. La purification dans du PE a donné la matière voulue (85,5 g) de P.F. 86-88°.

Intermédiaire 8b

(endo,anti)-(+)-5-Hydroxy-7-(4-morpholinyl)bicyclo[2.2.1]heptane-2-one, chlorhydrate

30 A une solution agitée de l'intermédiaire 8a (96,4 g) dans du méthanol (600 ml), on a ajouté une solution étherée d'HCl (240 ml) et on a agité le mélange à 20° pendant 2,5 heures (pH 1,5-2). La filtration suivie d'une évaporation du filtrat a donné une huile qui se solidifia par trituration avec de l'EA (2 x 200 ml).
35 On a séparé les impuretés colorées par extraction à l'

aide d'isopropanol bouillant, de façon à laisser subsister le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide (70,6 g), P.F. 181-182°.

Intermédiaire 8c

- 5 (endo,anti)-(-)-5-(4-Bromophénylméthoxy)-7-(4-morpho-
linyl)-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one

- On a ajouté une solution aqueuse de NaOH (10N, 200 ml) à une solution de la base libre de l'intermédiaire 8b (21,1 g), de chlorure de benzyltriéthylammonium (4 g) et de bromure de 4-bromobenzyle (27,5 g) dans du CH_2Cl_2 (400 ml) et on a vigoureusement agité le mélange pendant 4 heures. On a ensuite ajouté une fraction supplémentaire de bromure de 4-bromobenzyle (9 g) et on a poursuivi l'agitation pendant 68 heures. On a ajouté de l'eau (200 ml) et on a séparé les couches. On a extrait la couche aqueuse par de l'EA (2 x 75 ml), on l'a lavée à l'eau, on l'a séchée et évaporée de façon à obtenir une huile (48 g) qui se solidifia par repos. On a éliminé l'excès d'agent d'alkylation par trituration avec du PE (P.E. 60-80°) et la cristallisation dans un mélange d'EA-PE (P.E. 60-80°) donna ensuite le composé indiqué dans le titre (34,1 g) sous la forme d'un solide, P.F. 130-131°.

Intermédiaire 8d

- 25 (endo,anti)-(-)-6-(4-Bromophénylméthoxy)-8-(4-morpho-
linyl)-2-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-one

- On a refroidi (environ 5-10°) l'intermédiaire 8c (13,2 g) dans de l'acide acétique (110 ml) et de l'eau (55 ml) contenant du $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (23,7 g) et on a agité le mélange au cours de l'addition goutte à goutte d'acide peracétique (6,1 M, 28,5 ml). On a agité la solution ainsi obtenue à 20° pendant 48 heures, puis on a ajouté une solution à 10 % de Na_2SO_3 (200 ml), tout en maintenant la température du mélange à 10-15°. Après 1,5 heure, on a éliminé les solvants sous vide à 35°, on a repris le résidu dans de l'eau (150 ml) et on a alcalinisé la solution jusqu'à un pH de 9 avec une solution de Na_2CO_3 .

L'extraction par de l'EA (3 x 200 ml), suivie d'un séchage et d'une évaporation, a donné un solide que l'on a cristallisé dans de l'EA de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (5,49 g), P.F. 154-156°.

5 Intermédiaire 8e

(endo,anti)-(+)-[4-(Thiène-2-yl)phénylméthoxy]-8-(4-morpholinyl)-2-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-one

On a préparé le réactif de Grignard à partir de 2-bromothiophène (4,1 g) et de magnésium (0,7 g) dans de l'éther sec (50 ml); on a modéré la réaction exothermique par refroidissement à l'eau froide. On a ajouté le réactif à une solution agitée, refroidie (5°) de ZnBr₂ anhydre (5,6 g) dans du THF (30 ml) et on a agité le tout pendant 1 heure.

15 On a ajouté goutte à goutte du Dibal (1M dans de l'hexane, 3,6 ml) à une suspension de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (1,25 g) dans du THF (20 ml). Après 5 minutes, on a ajouté une solution de l'intermédiaire 8d (1,5 g), cette addition étant suivie, après 5 minutes supplémentaires, de l'addition de la solution de bromure de thiénylzinc susmentionnée. On a agité le mélange sous atmosphère d'azote pendant 16 heures à la température ambiante, puis on l'a versé dans une solution de chlorure d'ammonium (150 ml) et on l'a extrait à l'EA (3 x 100 ml). L'évaporation des extraits séchés a donné une huile que l'on a purifiée par chromatographie, EA-PE (P.E. 60-80°) (1:2, 1:1 et 2:1 successivement), de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide possédant un point de fusion de 216-217°.

30 Intermédiaire 8f

(1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(+)-3-Hydroxy-2-(4-morpholinyl)-5-[4-(thiène-2-yl)phénylméthoxy]cyclopentane acétaldéhyde

35 On a ajouté goutte à goutte du Dibal (1M dans de l'hexane, 8 ml) à une solution agitée de l'intermédiaire 8e (0,55 g) dans du CH₂Cl₂ sec (20 ml), sous

atmosphère d'azote, à -70° . Après 4 heures, on a précautionneusement ajouté du méthanol (10 ml) et on a laissé le mélange se réchauffer jusqu'à la température ambiante. Après 16 heures, on a filtré le mélange et on a évaporé le filtrat de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (0,55 g). TLC (P) R_f 0,3.

Intermédiaire 8

Acide $[1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-(\pm)-7-[3\text{-hydroxy-2-(4-morpholinyl)-5-[4-(thiène-2-yl)phénylméthoxy]cyclopentyl]-5\text{-hepténoïque}$

A une solution de t-butyrate de potassium (1,54 g) dans du THF (30 ml), sous atmosphère d'azote, on a ajouté du bromure de (4-carboxybutyl)triphénylphosphonium (2,9 g). Après 10 minutes à 20° , on a ajouté une solution de l'intermédiaire 8f (0,55 g) dans du THF (30 ml) et on a poursuivi l'agitation pendant 5 heures. On a versé le mélange dans une solution de chlorure d'ammonium et on a extrait le tout à l'éther. On a évaporé les extraits séchés et on a purifié le résidu par chromatographie (PE) puis (D) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (0,44 g). IR (pur) 3360, 1710 cm^{-1} .

Intermédiaire 9a

(endo,anti)- $(\pm)-7\text{-Azido-5-hydroxybicyclo}[2.2.1]\text{heptane-2-one}$

On a agité une solution de (exo,endo)- $(\pm)-3\text{-acétoxy-2-bromobicyclo}[3.2.0]\text{heptane-6-one}$ (50 g) et de t-butyrate de potassium (27,25 g) dans du THF (1,5 l) à -75° pendant 1 heure. On a laissé la solution se réchauffer jusqu'à 0° et on y a ajouté une solution d'azoture de sodium (16,45 g) dans de l'eau (600 ml) et on a poursuivi l'agitation à 20° pendant 18 heures.

On a séparé les deux couches et on a ajouté de l'éther à la couche organique que l'on a lavée à l'aide d'eau (2 x 250 ml). On a extrait les couches aqueuses réunies à l'éther (2 x 250 ml). On a séché les couches organiques réunies et on les a évaporées de façon à

obtenir une gomme (28,1 g). On a agité une solution de la gomme dans du méthanol (225 ml) avec du K_2CO_3 (18,37 g) pendant 3,5 heures à la température ambiante. On a filtré le mélange et on a évaporé le filtrat sous vide de façon à obtenir un solide que l'on a pris dans de l'éther (150 ml) et lavé avec de l'eau (150 ml). On a extrait la couche aqueuse à l'éther (3 x 125 ml) et on a séché les couches organiques réunies et on les a évaporées de façon à obtenir une huile (24,5 g) que l'on a chromatographiée sur de la silice. L'élution avec de l'éther-PE 2:1 a donné une huile (18,7 g) que l'on a triturée avec de l'éther de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide (14,6 g), P.F. 72-74°.

Intermédiaire 9b

15 (3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(±)-4-Azido-hexahydro-5-hydroxy-2H-cyclopenta(b)furanne-2-one

On a ajouté de l'acide peracétique à 40 % (64,35 ml) à une solution refroidie (0°), agitée, de l'intermédiaire 9a (12,9 g) et d'acétate de sodium (31,2 g) dans de l'acide acétique (155 ml) et de l'eau (15,5 ml) et on a ensuite agité la solution ainsi obtenue à la température ambiante pendant 24 heures. On a ajouté l'excès de solution de Na_2SO_3 à la solution refroidie et on a poursuivi l'agitation pendant 1 heure. Après évaporation sous vide, on a dissous le résidu dans une solution de NaOH 5N (400 ml), sous refroidissement et on a agité la solution pendant 0,5 heure. On a ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (30 ml) sous refroidissement et on a continuellement extrait la solution par du CH_2Cl_2 (600 ml) pendant 18 heures. On a lavé les extraits organiques avec une solution de Na_2CO_3 2N (100 ml) et une saumure (100 ml), on les a séchés et évaporés de façon à obtenir un solide (3,5 g). On a recristallisé une fraction de produit (1 g) dans de l'éther-PE (P.E. 60-80°) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (816 mg), P.F. 73-74°.

Intermédiaire 9c

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(±)-4-Azido-hexahydro-5-[(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]-2H-cyclopenta(b)furanne-2-one

- On a ajouté du dihydropyranne (6,1 ml) à une solution agitée refroidie (-20°) de PTSA (0,685 g) et d'intermédiaire 9b (6,63 g) dans du CH₂Cl₂ (35 ml). Après 2 heures à -20°, on a versé le mélange dans une solution à 8 % de NaHCO₃ (300 ml). On a séparé la couche organique et on a extrait la couche aqueuse avec du CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). On a lavé les extraits réunis avec une saumure (200 ml), on les a séchés et évaporés sous vide de façon à obtenir une huile (13,23 g) que l'on a purifiée par chromatographie sur de la silice. L'élution avec de l'éther-PE 2:1 (P.E. 60-80°) a donné le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (5,39 g). IR (pur) 2100, 1780 cm⁻¹.

Intermédiaire 9d

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(±)-4-Amino-hexahydro-5-[(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]-2H-cyclopenta(b)furanne-2-one

- On a hydrogéné une solution de l'intermédiaire 9c (28,4 g) dans de l'éthanol (175 ml), à la pression atmosphérique, sur du charbon de bois (5,3 g) supportant 10 % d'oxyde de palladium pré-réduit, à 20°, pendant 24 heures. On a filtré le mélange (Hyflo) et on a évaporé le filtrat de façon à recueillir une huile (24,1 g). IR (CHBr₃) 3370, 3300, 1762 cm⁻¹.

Intermédiaire 9e

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(±)-Hexahydro-5-[(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]-4-(4-thiomorpholinyl)-2H-cyclopenta(b)furanne-2-one

- On a chauffé au reflux, pendant 18 heures, un mélange de l'intermédiaire 9d (6 g), de NaHCO₃ anhydre (5,2 g), de NaI (9,72 g) et de sulfure de bis-(2-chlor-éthyle) (5,15 g) dans de l'acétonitrile (250 ml). On a éliminé le solvant sous vide et on a soumis le résidu dans de l'eau (200 ml) à une extraction par de l'EA

(4 x 200 ml). On a lavé les extraits réunis avec une saumure (200 ml), on les a séchés et évaporés de façon à obtenir une huile (10,2 g) que l'on a purifiée par chromatographie sur de la silice. L'élution avec de l'éther et ensuite avec un mélange de méthanol et d'éther 3:97 a donné un solide (4,8 g). On a cristallisé une fraction du produit dans un mélange d'éther et de PE de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 83-84°.

On a préparé le composé suivant (intermédiaire 9f) d'une manière similaire :

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(±)-Hexahydro-4-(hexahydro-1,4-oxazépine-4-yl)-5-[(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]-2H-cyclopenta(b)furanne-2-one, P.F. 68,5-72,5° à partir de l'intermédiaire 9d. On a effectué la purification par chromatographie en se servant d'un mélange d'éther et de méthanol 85:15 comme éluant.

Intermédiaire 9

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(±)-Hexahydro-5-[(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]-4-(4-thiomorpholinyl)-2H-cyclopenta(b)furanne-2-ol

On a ajouté goutte à goutte du Dibal (1,4 M dans de l'hexane, 20 ml) à une solution agitée de l'intermédiaire 9e (4,7 g) dans du CH₂Cl₂ sec (100 ml), sous atmosphère d'azote, à -70°. Après 2 heures, on a précautionneusement ajouté du méthanol (100 ml) et on a laissé le mélange revenir à la température ambiante. Après 2,5 heures, on a filtré le mélange et on a évaporé le filtrat. On a dissous le résidu dans du CH₂Cl₂ (150 ml), on l'a séché et on l'a évaporé de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (4,25 g). TLC 9:1 benzène-méthanol R_f 0,25.

Intermédiaire 10

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(±)-Hexahydro-4-(hexahydro-1,4-oxazépine-4-yl)-5-[(tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy]-2H-cyclopenta(b)furanne-2-ol

Préparé à partir de l'intermédiaire 9f d'une manière similaire à celle décrite à propos de la préparation de l'intermédiaire 9. TLC (B) R_f 0,31.

Intermédiaire 11

- 5 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-Méthyl 7- $\left[$ 5- $\left[$ 1,1'-biphényl)-4-yl $\right]$ méthoxy $\right]$ -3-hydroxy-2-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl $\right]$ -5-hepténoate

- 10 A une solution agitée de t-butyrate de potassium (5,66 g) dans du THF sec (50 ml) sous atmosphère d'azote, on a ajouté du bromure de (4-carboxybutyl)triphénylphosphonium (11,2 g) et on a agité le mélange à la température ambiante pendant 15 minutes. On a ajouté une solution de l'intermédiaire 9 (2,77 g) dans du THF (25 ml) et on a poursuivi l'agitation pendant 1 heure supplémentaire.
- 15 On a ajouté de l'eau (10 ml) et on a chassé le solvant sous vide. On a ajusté une solution du résidu dans de l'eau (50 ml) à un pH de 10 avec du NaOH 2N et on a soumis le tout à une extraction avec de l'EA (3 x 30 ml). On a ajusté la couche aqueuse à un pH de 6 avec un tampon au phosphate et on l'a extraite avec de l'EA (4 x 50 ml).
- 20 On a lavé les extraits réunis avec une saumure, on les a séchés et on les a traités par du diazométhane en solution étherée. La concentration a donné une huile que l'on a chromatographiée (L) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (2,89 g). TLC (L) R_f 0,35.
- 25

Intermédiaire 12

1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-Méthyl 7- $\left[$ 5-acétyloxy-2-(hexahydro-1,4-oxazépine-4-yl)-3- $\left[$ (tétrahydro-2H-pyranne-2-yl)oxy $\right]$ -cyclopentyl $\right]$ -5-hepténoate

- 30 A une solution agitée de t-butyrate de potassium (3,36 g) dans du THF sec (30 ml), sous atmosphère d'azote, on a ajouté du bromure de (4-carboxybutyl)triphénylphosphonium (6,65 g) et on a agité le mélange à la température ambiante pendant 15 minutes. On a ajouté une solution de l'intermédiaire 10 (1,58 g) dans du THF (10 ml) et on a poursuivi l'agitation pendant 2 heures supplémentaires à
- 35

0°. On a versé le mélange dans de l'eau (50 ml) et on a chassé le THF sous vide. On a ajusté le pH de la solution résiduelle à 6 avec un tampon au phosphate et on l'a extraite par du CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). On a séché les extraits réunis et on les a traités par du diazométhane étheré. La concentration a donné une huile que l'on a dissoute dans de la pyridine (29 ml) et traitée par de l'anhydride acétique (14,5 ml) à 0°. On a agité la solution à la température ambiante pendant 22 heures. On a évaporé les solvants et on a extrait le résidu dans du NaHCO₃ à 8 % (250 ml) par du CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). On a séché les extraits réunis et on les a évaporés et on a purifié le résidu par chromatographie (L) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (1,12 g). TLC (L) R_f 0,55.

Intermédiaire 13

1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-Méthyl 7- $\sqrt{2}$ -(hexahydro-1,4-oxazépine-4-yl)-5-hydroxy-3- $\sqrt{}$ (tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy/cyclopentyl-5-hepténoate

On a agité une solution de l'intermédiaire 12 (1,12 g) dans du MeOH sec (20 ml) contenant du K₂CO₃ anhydre (0,44 g), à la température ambiante, pendant 16 heures. On a versé le mélange dans un tampon au phosphate de pH 6 (50 ml) et on l'a extrait par du CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). On a séché les extraits réunis et on les a évaporés de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (1,02 g). TLC (B) R_f 0,53.

Intermédiaire 14

a) 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-Méthyl 7- $\sqrt{5}$ - $\sqrt{}$ (1,1'-biphényl)-4-yl)méthoxy-3-hydroxy-2-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl-5-hepténoate

On a ajouté du (bromométhyl)-1,1'-biphényle (6,25 g) à une solution agitée de l'intermédiaire 11 (2,7 g) et de NaH (dispersion à 46 % dans de l'huile, 1,32 g) dans du DMF sec (20 ml), sous atmosphère d'

azote, à 0°. Après 3 heures à 20°, on a précautionneusement versé le mélange dans un tampon au phosphate de pH 6 (100 ml) et on a extrait le tout par du CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). On a lavé les extraits réunis avec de l'eau (2 x 100 ml), on les a séchés et évaporés. On a agité le résidu dans un mélange de méthanol et d'acide sulfurique 9:1 (50 ml) à 20° pendant 0,5 heure. On a précautionneusement versé la solution dans une solution à 8 % de NaHCO₃ (150 ml) et on l'a extraite par du CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). On a lavé les extraits réunis avec de l'eau (2 x 50 ml), on les a séchés et évaporés et on a purifié le résidu par chromatographie (K) puis (L), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (1,6 g).

TLC (L) R_f 0,33.

On a préparé les composés qui suivent par un procédé similaire :

b) 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-Méthyl 7- $\square$ 5- $\square$ $\square$ (1,1'-biphényl)-4-yl7méthoxy7-3-hydroxy-2-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl7-5-hepténoate, S-dioxyde, à partir de l'intermédiaire 7. Purification par chromatographie (M).

TLC (M) R_f 0,36.

c) 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-Méthyl 7- $\square$ 5- $\square$ $\square$ (1,1'-biphényl)-4-yl7méthoxy7-2-(hexahydro-1,4-oxazépine-4-yl)-3-hydroxycyclopentyl7-5-hepténoate, à partir de l'intermédiaire 13. Purification par chromatographie (L), puis (F).

- TLC (F) R_f 0,18.

Intermédiaire 15

1 α (E),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-Méthyl 7- $\square$ 5- $\square$ $\square$ (1,1'-biphényl)-4-yl7méthoxy7-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl7-5-hepténoate

On a chauffé une solution de l'intermédiaire 2 (0,4 g) et d'acide p-toluènesulfonique (0,19 g) dans du 1,4-dioxanne sec (15 ml), au reflux, sous atmosphère d'azote sec, pendant 5 heures. On a versé la solution dans une solution à 8 % de NaHCO₃ (45 ml) et on l'a extraite

par de l'EA (3 x 45 ml). On a évaporé les extraits réunis et on a purifié le résidu (chromatographie en phase gazeuse-liquide, Z/E 17:83) par chromatographie (B) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (0,3 g).

GLC, Z/E 11:89.

IR (CHBr₃) 3580 (l.), 1730 cm⁻¹.

Intermédiaire 16

- 10 a) Acide /1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-7-/-5-/-/(1,1'-biphényl)-4-yl/méthoxy7-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl7-5-hepténoïque

On a agité une suspension de l'intermédiaire 2 (1,0 g) dans du méthanol (6 ml) et de l'eau (2 ml) contenant du KOH (0,23 g), à la température ambiante, pendant 1-2 jours. On a évaporé le mélange jusqu'à siccité et on a ajusté le pH du résidu dans de l'eau (15 ml) à 6,5 à l'aide d'une solution de NaHSO₄ 2M. On a extrait la solution par du CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) et on a séché les extraits réunis et on les a évaporés de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse (0,9 g).

TLC (H) R_f 0,3.

On a préparé les composés qui suivent par mise en oeuvre d'un procédé similaire :

- 25 b) Acide /1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-7-/-5-/-/(1,1'-biphényl)-4-yl/méthoxy7-3-hydroxy-2-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl7-5-hepténoïque, P.F. 115-117°, à partir de l'intermédiaire 14a.
- 30 c) Acide /1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-7-/-5-/-/(1,1'-biphényl)-4-yl/méthoxy7-2-(hexahydro-1,4-oxazépine-4-yl)-3-hydroxycyclopentyl7-5-hepténoïque, à partir de l'intermédiaire 14c. TLC (B) R_f 0,11.
- 35 d) Acide /1 α (E),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-7-/-5-/-/(1,1'-biphényl)-4-yl/méthoxy7-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl7-5-hepténoïque, à partir de l'intermédiaire 15. IR (CHBr₃) 3580 (l.), 1715 (l.) cm⁻¹.

Intermédiaire 17

a) 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-7- $\square$ 3-Hydroxy-5- $\square$ $\square$ 4'-méthyl-(1,1'-biphényl)-4-yl7méthoxy7-2-(4-morpholinyl)-cyclopentyl7-5-hepténamide

- 5 On a traité une suspension agitée de l'intermédiaire 4 (1,5 g) dans de l'acétone (15 ml) par de la triéthylamine (1,6 ml). On a refroidi la solution jusqu'à -10° et on y a ajouté du chloroformiate d'isobutyle (1,3 ml). On a poursuivi l'agitation pendant 0,5 heure
- 10 supplémentaire, puis on a ajouté de l'ammoniac liquide (8 ml), et on a ensuite laissé revenir le mélange réactionnel à la température ambiante en l'espace de 1 heure. Après la concentration, on a dilué le résidu avec de l'eau (90 ml) et on l'a extrait par de l'EA. On a séché et
- 15 évaporé les extraits réunis. On a chromatographié (A) le résidu de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse (1,2 g).
TLC (A) R_f 0,13.

On a préparé les composés qui suivent par mise en oeuvre d'un procédé similaire :

- 20 b) 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-7- $\square$ 3-Hydroxy-5- $\square$ $\square$ 4'-méthoxy-(1,1'-biphényl)-4-yl7méthoxy7-2-(4-morpholinyl)-cyclopentyl7-5-hepténamide, P.F. 76-77°, à partir de l'intermédiaire 5. La purification s'est initialement effectuée par chromatographie (C) et ensuite par cristallisation (EA-éther).
- 25 c) 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-7- $\square$ 3-Hydroxy-2-(4-morpholinyl)-5- $\square$ (2-phénylthiène-4-yl)méthoxy7cyclopentyl7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 6. La purification s'effectua initialement par chromatographie
- 30 sur de l'alumine (D) et ensuite sur de la silice (E).
TLC (E) R_f 0,25.
- d) 1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α 7-($\pm$)-7- $\square$ 5- $\square$ $\square$ (1,1'-Biphényl)-4-yl7-méthoxy7-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl7-5-hepténamide, P.F. 94-96°, à partir de l'intermédiaire 16a. La purification s'effectua par cristallisation
- 35

(EA-PE).

- 5 e) $\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-($\pm$)-N-Méthyl-7- $\square$ 5- $\square$ $\square$ (1,1'-biphényl)-4-yl7méthoxy7-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)-cyclopentyl7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 16a et de méthylamine. La purification s'effectua par chromatographie (C).
TLC (C) R_f 0,32.
- 10 f) $\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-($\pm$)-N-Méthyl-7- $\square$ 3-hydroxy-5- $\square$ $\square$ 4'-méthoxy(1,1'-biphényl)-4-yl7méthoxy7-2-(4-morpholinyl)cyclopentyl7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 5 et de méthylamine. La purification s'effectua par chromatographie (B).
TLC (B) R_f 0,14.
- 15 g) $\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-($\pm$)-N-Méthyl-7- $\square$ 5- $\square$ $\square$ (1,1'-biphényl)-4-yl7méthoxy7-3-hydroxy-2-(4-morpholinyl)-cyclopentyl7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 1 et de méthylamine. La purification s'effectua par chromatographie (A).
TLC (A) R_f 0,18.
- 20 h) $\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-($\pm$)-N-(2-Méthoxyéthyl)-7- $\square$ 5- $\square$ $\square$ (1,1'-biphényl)-4-yl7méthoxy7-3-hydroxy-2-(4-morpholinyl)cyclopentyl7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 1 et de 2-méthoxyéthylamine. La purification s'effectua par chromatographie (C).
TLC (C) R_f 0,3.
- 25 i) $\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-($\pm$)-7- $\square$ 5- $\square$ $\square$ (1,1'-Biphényl)-4-yl7méthoxy7-3-hydroxy-2-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl7-5-hepténamide, P.F. 88-90°, à partir de l'intermédiaire 16b dans de l'acétonitrile. La purification s'effectua initialement par chromatographie (F), puis (B) et ensuite par cristallisation (EA-PE).
- 30 j) $\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha$ -7-($\pm$)-7- $\square$ 5- $\square$ $\square$ (1,1'-Biphényl)-4-yl7méthoxy7-2-(hexahydro-1,4-oxazépine-4-yl)-3-hydroxycyclopentyl7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 16c dans de l'acétonitrile. La purification s'effectua par précipitation à 0° à partir d'
- 35

éther-PE.

TLC (B) R_f 0,24.

- k) $\text{[1}\alpha(\text{E}), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\text{]-}7-(\pm)\text{-[5-[[(1,1'-Biphényl)-4-yl]-7-méthoxy]-3-hydroxy-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl]-5-hepténamide}$, à partir de l'intermédiaire 16d dans de l'acétonitrile. La purification s'effectua par chromatographie sur de l'alumine (F).

TLC Alumine (F) R_f 0,3.

- l) $\text{[1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\text{]-}7-(\pm)\text{-[3-Hydroxy-2-(4-morpholinyl)-5-[4-(thiène-2-yl)phénylméthoxy]-cyclopentyl]-5-hepténamide}$, à partir de l'intermédiaire 8 dans de l'acétonitrile. La purification s'effectua par chromatographie (B).

TLC (B) R_f 0,1.

- m) $\text{[1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\text{]-}7-(\pm)\text{-Méthyl N-[7-[5-[[(1,1'-biphényl)-4-yl]-7-méthoxy]-3-hydroxy-2-(4-morpholinyl)-cyclopentyl]-1-oxo-5-heptényl]-glycinate}$, à partir de l'intermédiaire 1 et du chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine. La purification s'effectua par chromatographie (C).

TLC (C) R_f 0,43.

Intermédiaire 18

- $\text{[1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\text{]-}7-(\pm)\text{-[5-[[(1,1'-Biphényl)-4-yl]-7-méthoxy]-3-hydroxy-2-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl]-5-hepténamide, S-dioxyde}$

- On a chauffé une solution de l'intermédiaire 14b (1,2 g) dans du MeOH anhydre (25 ml) et de l'ammoniac liquide (25 ml) à 120° pendant 36 heures. On a évaporé les solvants et on a purifié le résidu par chromatographie (B) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse (0,88 g).

TLC (B) R_f 0,33.

Intermédiaire 19

- $\text{[1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\text{]-}7-(\pm)\text{-N-[7-[5-[[(1,1'-Biphényl)-4-yl]-7-méthoxy]-3-hydroxy-2-(4-morpholinyl)cyclopentyl]-1-oxo-5-heptényl]-glycine}$

On a chauffé une solution de l'intermédiaire 17m (0,5 g) et de K_2CO_3 (0,14 g) dans de l'eau (7 ml) et du MeOH (9 ml) au reflux, pendant 5 heures. On a dilué le mélange avec un tampon au phosphate de pH 6,5 (100 ml) et on l'a extrait par de l'EA (6 x 100 ml). On a séché les extraits réunis et on les a évaporés de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse (0,43 g). TLC (O) R_f 0,35.

EXEMPLE 1

- 10 a) $\text{[1}\alpha(2), 2\beta, 5\alpha\text{]-}7\text{-(}\pm\text{)-}7\text{-[5-[[(1,1'-Biphényl)-4-yl]-7-méthoxy]-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentyl]-7-5-hepténamide}$, composé avec l'acétate d'éthyle (3:1)

On a traité une suspension agitée de l'intermédiaire 3 (0,5 g) dans de l'acétone (10 ml) par de la triéthylamine (0,29 ml). On a refroidi la solution produite jusqu'à -10° et on y a ajouté du chloroformiate d'isobutyle (0,28 ml). On a maintenu l'agitation pendant 15 minutes supplémentaires, puis on a ajouté de l'ammoniac liquide (10 ml). Après 45 minutes à -10° , on a versé la solution dans un tampon au phosphate de pH 6,5 (50 ml) et on l'a extraite par du CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). On a séché les extraits réunis et on les a évaporés et on a purifié le résidu initialement par chromatographie (J) et ensuite par cristallisation (EA-PE) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (0,4 g), P.F. $78-79,5^\circ$.
I.R. ($CHBr_3$) 3520, 3400, 1738, 1675 cm^{-1} .

On a préparé le composé qui suit par mise en oeuvre d'un procédé similaire :

- 30 b) $\text{[1}\alpha(2), 2\beta, 5\alpha\text{]-}7\text{-(}\pm\text{)-N-(3-Méthoxypropyl)-7-[5-[[(1,1'-biphényl)-4-yl]-7-méthoxy]-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentyl]-7-5-hepténamide}$, P.F. $51-52^\circ$,
à partir de l'intermédiaire 3 et de 3-méthoxypropylamine dans de l'acétonitrile. La purification s'effectua initialement par chromatographie (F), puis par cristallisation (éther-PE).
35 TLC (F) R_f 0,48.

EXEMPLE 2

a) $\text{[1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 5\alpha\text{]-7-(}\frac{+}{-}\text{)-7-[5-[4'-Méthyl(1,1'-biphényl)-4-yl]-7méthoxy-7-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentyl]-7-5-hepténamide}$

- 5 On a ajouté un complexe de pyridine et d'anhydride sulfurique (1,2 g) dans du sulfoxyde de diméthyle (7 ml) à une solution agitée de l'intermédiaire 17a (0,93 g) dans du CH_2Cl_2 (7 ml), du DMSO (4 ml) et de la triéthylamine (2,3 ml) et on a poursuivi l'agitation pendant
- 10 1 heure supplémentaire à 20°. On a dilué le mélange par de l'eau (100 ml) et on l'a extrait par de l'EA (3 x 40 ml). On a lavé les extraits réunis avec de l'eau (2 x 60 ml), on les a séchés et évaporés. On a chromatographié le résidu (B) de façon à obtenir le composé indiqué dans
- 15 le titre que l'on a cristallisé à deux reprises dans de l'EA-PE (P.E. 60-80°) (0,29 g), P.F. 99-102°.

Analyse trouvé : C 73,3 ; H 7,7 ; N 5,6

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ exige : C 73,4 ; H 7,8 ; N 5,7 %.

- 20 On a préparé les composés qui suivent par mise en oeuvre d'un procédé similaire :

b) $\text{[1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 5\alpha\text{]-7-(}\frac{+}{-}\text{)-7-[5-[4'-Méthoxy(1,1'-biphényl)-4-yl]-7méthoxy-7-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentyl]-7-5-hepténamide}$, composé avec l'éther (2:1), P.F. 84-85°, à partir de l'intermédiaire 17b. La purification s'effectua initialement par chromatographie (B) et

25 ensuite par cristallisation (B).

Analyse trouvé : C 70,3 ; H 7,7 ; N 5,1

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ exige : C 70,7 ; H 8,0 ; N 5,2 %.

- 30 c) $\text{[1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 5\alpha\text{]-7-(}\frac{+}{-}\text{)-7-[2-(4-Morpholinyl)-3-oxo-5-[2-phénylthiène-4-yl]méthoxy-7cyclopentyl]-7-5-hepténamide}$, à partir de l'intermédiaire 17c.

La purification s'effectua par chromatographie (F).

TLC (F) R_f 0,3.

I.R. (CHBr_3) 3520, 3400, 1740, 1678 cm^{-1} .

- d) 1 α (Z),2 β ,5 α 7-($\pm$)-7-[5-[[(1,1'-Biphényl)-4-yl]7-méthoxy 7-3-oxo-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl]7-5-hepténamide, P.F. 87-90°, à partir de l'intermédiaire 17d. La purification s'effectua initialement par chromatographie (G) et ensuite par cristallisation (EA-éther-PE).
Analyse trouvé : C 75,9 ; H 8,05 ; N 5,85
C₃₀H₃₈N₂O₃ exige : C 75,9 ; H 8,1 ; N 5,9 %.
- e) 1 α (Z),2 β ,5 α 7-($\pm$)-N-Méthyl-7-[5-[[(1,1'-biphényl)-4-yl]7méthoxy 7-3-oxo-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl]7-5-hepténamide, P.F. 94-96°, à partir de l'intermédiaire 17e. La purification s'effectua par chromatographie (F).
TLC (F) R_f 0,44.
- f) 1 α (Z),2 β ,5 α 7-($\pm$)-N-Méthyl-7-[3-[4'-méthoxy-(1,1'-biphényl)-4-yl]7méthoxy 7-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentyl]7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 17f. La purification s'effectua par chromatographie (B).
TLC (B) R_f 0,47.
Analyse trouvé : C 70,5 ; H 7,9 ; N 5,3
C₃₁H₄₀N₂O₅ exige : C 70,8 ; H 7,9 ; N 5,5 %.
- g) 1 α (Z),2 β ,5 α 7-($\pm$)-N-(2-Méthoxyéthyl)-7-[5-[[(1,1'-biphényl)-4-yl]7méthoxy 7-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentyl]7-5-hepténamide, P.F. 73,5 - 74°, à partir de l'intermédiaire 17h. La purification s'effectua par chromatographie (L), puis (B).
Analyse trouvé : C 71,9 ; H 7,9 ; N 5,1
C₃₂H₄₂N₂O₅ exige : C 71,9 ; H 7,9 ; N 5,2 %.
- h) 1 α (Z),2 β ,5 α 7-($\pm$)-7-[5-[[(1,1'-Biphényl)-4-yl]7-méthoxy 7-3-oxo-2-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl]7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 17i. La purification s'effectua par chromatographie (F).
TLC (F) R_f 0,59.
I.R. (CHBr₃) 3510, 3400, 1740, 1680, 1590 cm⁻¹.

- 5 i) 1 α (Z),2 β ,5 α 7-($\pm$)-7-[5-[1,1'-Biphényl)-4-yl 7-méthoxy 7-3-oxo-2-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl 7-5-hepténamide, S-dioxyde, P.F. 120-122°, à partir de l'intermédiaire 18. La purification s'effectua initialement par chromatographie (E) et ensuite par cristallisation (EA).
Analyse trouvé : C 66,1 ; H 6,9 ; N 5,2
C₂₉H₃₆N₂O₅S exige : C 66,4 ; H 6,9 ; N 5,3 %.
- 10 j) 1 α (Z),2 β ,5 α 7-($\pm$)-7-[5-[1,1'-Biphényl)-4-yl 7-méthoxy 7-2-(hexahydro-1,4-oxazépine-4-yl)-3-oxo-cyclopentyl 7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 17j. La purification s'effectua par chromatographie (B).
TLC (B) R_f 0,32.
15 IR (CHBr₃) 3525, 3405, 1740, 1680, 1580 cm⁻¹.
- k) 1 α (E),2 β ,5 α 7-($\pm$)-7-[5-[1,1'-Biphényl)-4-yl 7-méthoxy 7-3-oxo-2-(1-pipéridinyl)cyclopentyl 7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 17k.
La purification s'effectua par chromatographie (F).
20 TLC (F) R_f 0,24.
I.R. (CHBr₃) 3520, 3405, 1735, 1678, 1590 cm⁻¹.
- 25 l) 1 α (Z),2 β ,5 α 7-($\pm$)-7-[2-(4-Morpholinyl)-3-oxo-5-[4-thiène-2-yl)phénylméthoxy 7cyclopentyl 7-5-hepténamide, à partir de l'intermédiaire 17l.
La purification s'effectua par chromatographie (B).
P.F. 100-101°.
Analyse trouvé : C 66,95 ; H 7,1 ; N 5,7
C₂₇H₃₄N₂O₄S exige : C 67,2 ; H 7,1 ; N 5,8 %.
- 30 m) 1 α (Z),2 β ,5 α 7-($\pm$)-N-[7-[5-[1,1'-Biphényl)-4-yl 7méthoxy 7-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentyl 7-1-oxo-5-heptényl 7glycine, composé avec la pipérazine (1:1), P.F. 82,5 - 87°, à partir de l'intermédiaire 19. La purification s'effectua initialement par chromatographie (N) et ensuite par précipitation à partir d'éther-EA, sous forme du sel de pipérazine (1:1).
35 TLC (sous forme d'acide) (N) R_f 0,62.

EXEMPLE 3

a) (1 α ,2 β ,5 α)-(±)-5- --- 4'-Méthyl(1,1'-biphényl)-4-yl 7-méthoxy 7-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentane-heptanamide

5 On a hydrogéné une solution du produit de l'exemple 2a (0,36 g) dans de l'EA (20 ml) sur du charbon de bois supportant 10 % de palladium (0,2 g). L'élimination du catalyseur par filtration et du solvant par évaporation a donné un solide que l'on a purifié dans
10 un mélange EA-PE-éther de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (0,31 g), point de fusion : ramollissement à plus de 93°, fusion : 109-111°.

Analyse trouvé : C 72,8 ; H 8,4 ; N 5,6

C₃₀H₄₀N₂O₄ exige : C 73,1 ; H 8,2 ; N 5,7 %.

15 On a préparé le composé qui suit par mise en oeuvre d'un procédé similaire :

b) (1 α ,2 β ,5 α)-(±)-5- --- (1,1'-Biphényl)-4-yl 7-méthoxy 7-3-oxo-2-(1-pipéridinyl)cyclopentaneheptanamide,

P.F. 96-98°, à partir du produit de l'exemple 2d.

20 Purification par chromatographie (L).

Analyse trouvé : C 75,3 ; H 8,4 ; N 5,9

C₃₀H₄₀N₂O₃ exige : C 75,6 ; H 8,5 ; N 5,9 %.

EXEMPLE 4

25 1 α (Z),2 β ,5 α 7-(±)-N-Méthyl-7- --- 5- --- (1,1'-biphényl)-4-yl 7-méthoxy 7-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentyl 7-5-hepténamide

On a ajouté du DMSO (0,49 ml), goutte à goutte, à une solution agitée et refroidie (-78°) de chlorure d'oxalyle (0,3 ml) dans du CH₂Cl₂ (10 ml) sous atmosphère d'azote. Après environ 10 minutes, on a ajouté
30 une solution de l'intermédiaire 17g (0,67 g) dans du CH₂Cl₂ (20 ml) en l'espace de 0,5 heure. Après 1 heure supplémentaire, on a ajouté de la triéthylamine (2,84 ml) à -78°. On a retiré le bain de refroidissement et le
35 mélange atteint la température ambiante en l'espace de 1 heure. On a dilué le mélange avec une solution à 8 %

de NaHCO_3 et du CH_2Cl_2 . On a séparé la couche organique, on l'a séchée et on l'a évaporée et on a purifié le résidu par chromatographie (F) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (0,53 g), P.F. 94-96°.

- 5 Analyse trouvé : C 73,3 ; H 7,8 ; N 5,6
 $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ exige : C 73,4 ; H 7,8 ; N 5,7 %.

Exemples pharmaceutiques

Comprimés

- 10 On peut préparer ces comprimés par compression directe ou granulation à l'état humide. On préfère le procédé par compression directe, mais il se peut qu'il ne convienne pas dans tous les cas, étant donné qu'il est dépendant de la dose et des caractéristiques physiques de l'ingrédient actif.

15	A. Compression directe	mg/comprimé
	Ingrédient actif	100,00
	Cellulose microcristalline B.P.C.	298,00
	Stéarate de magnésium	2,00
	Poids après compression	400,00

- 20 On tamise l'ingrédient actif à travers un tamis 250 m^{-6} , on le mélange aux excipients et on comprime le mélange en se servant de poinçons de 10,0 mm. On peut préparer des comprimés avec d'autres doses en modifiant le poids après compression et en utilisant les poinçons appropriés.

25	B. Granulation à l'état humide	mg/comprimé
	Ingrédient actif	100,00
	Lactose B.P.	238,00
	Amidon B.P.	40,00
30	Amidon de maïs pré-gélatinisé B.P.	20,00
	Stéarate de magnésium B.P.	2,00
	Poids après compression	400,00

- 35 On tamise l'ingrédient actif à travers un tamis 250 m^{-6} et on le mélange au lactose, à l'amidon et à l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées avec de l'eau purifiée, on en fabrique des granules

que l'on sèche, tamise et mélange au stéarate de magnésium. On comprime les granules lubrifiés en comprimés de la manière décrite plus haut à propos de la compression directe.

- 5 On peut enrober les comprimés d'une pellicule avec des matières filmogènes convenables, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxypropylméthylcellulose, en se servant de techniques classiques. On peut aussi enrober les comprimés de sucre.

10	<u>Gélules</u>	mg/gélule
	Ingrédient actif	100,00
	*STA-RK 1500	99,00
	Stéarate de magnésium B.P.	1,00
	Poids de la charge	200,00

- 15 * Une forme d'amidon directement compressible vendue par la société Colorcorn Ltd., Orpington, Kent.

On tamise l'ingrédient actif à travers un tamis de 250 μ et on le mélange aux autres matières. On introduit le mélange dans des gélules en gélatine dure n° 2 en utilisant une machine de remplissage convenable. On peut préparer d'autres doses en modifiant le poids de la charge et en changeant au besoin le calibre des gélules de manière à les adapter au poids de la charge.

25	<u>Suspensions</u>	mg/dose de 5 ml
	Ingrédient actif	100,0
	Monostéarate d'aluminium	75,0
	Saccharose (pulvérulent)	125,0
	Arôme	selon les besoins
30	Colorant	
	Huile de noix de coco fractionnée	
	jusqu'à	5,00 ml

On disperse le monostéarate d'aluminium dans environ 90 % de l'huile de noix de coco fractionnée.

- 35 On chauffe la suspension résultante à 115°C tout en l'agitant, puis on la refroidit. On ajoute l'arôme et

le colorant et on disperse l'ingrédient actif et le saccharose de manière appropriée. On amène la suspension au volume indiqué avec le reste de l'huile de noix de coco fractionnée et on mélange le tout.

5 Injection pour administration
intraveineuse

Ingrédient actif	50 mg
Véhicule convenable jusqu'à	5 ml

10 On peut présenter l'ingrédient actif stérilement dans une ampoule ou dans une fiole en même temps qu'une ampoule contenant un véhicule convenable. La première forme de présentation peut être préparée

15 (a) en introduisant la matière de remplissage stérile dans des fioles dans des conditions aseptiques,

(b) en lyophilisant une solution stérile de l'ingrédient actif dans des conditions aseptiques.

Le véhicule peut être (a) de l'eau pour injections B.P., (b) de l'eau pour injections B.P. contenant :

20 (1) du chlorure de sodium pour ajuster la tonicité de la solution et/ou (2) des sels tampons ou un alcali ou un acide dilué pour faciliter l'entrée en solution de l'ingrédient actif.

On prépare le véhicule, on le clarifie et on l'introduit dans des ampoules du calibre approprié que

25 l'on scelle par fusion du verre. On stérilise le véhicule par chauffage dans un autoclave en utilisant l'un des cycles acceptés en pharmacie.

Dans les exemples pharmaceutiques ci-dessus, B.P.C. ou B.P. sont des abréviations qui désignent

30 le codex de la pharmacopée britannique.

On donne ci-dessous quelques propriétés pharmacologiques et toxicologiques des composés de l'invention.

On administre par voie orale à des cobayes à jeun 1 mg/kg. des composés suivant l'invention en solution à 1 %

35 dans NaHCO_3 . On prépare des plasma riches en plaquettes de chaque animal et on mesure l'agglutination pour une

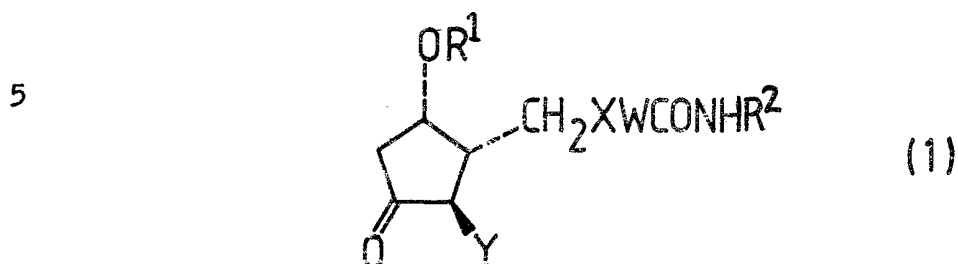
gamme de concentrations de collagène suivant la méthode de Born (Nature 194, 927 - 929 (1962)).

5 On calcule les courbes effet-concentration de collagène pour chaque échantillon de plasma. Les composés des exemples 1a, 2a, 2d, 2g, 2m, 3a et 4 donnent des décalages de courbes allant de 3.0 x à 5.0 x.

10 Les composés suivant l'invention ne sont pas toxiques aux doses utiles en thérapeutique. C'est ainsi, par exemple, que les composés des exemples n'ont pas d'action néfaste lorsqu'ils sont administrés par voie orale au cobaye à la dose de 1 mg/kg. Le composé de l'exemple 2f n'a pas d'action néfaste par voie orale même à la dose de 10 mg/kg chez le cobaye.

REVENDECATIONS

1. Composés de la formule générale (1)



10

dans laquelle

- R^1 représente (i) un groupe alkyle en C_1-C_5 , linéaire ou ramifié, substitué par (a) un radical phényle [éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe cycloalkyle en C_5-C_7 , un groupe phénylalkyle possédant un radical alkyle en C_1-C_3 , un groupe thiényle ou un groupe phényle (éventuellement substitué par un radical alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 ou phényle)]_7, (b) un radical thiényle [éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe alcoxy en C_1-C_6 , un groupe cycloalkyle en C_5-C_7 ou un groupe phényle (éventuellement substitué par un radical alkyle en C_1-C_3 , alcoxy en C_1-C_3 ou un halogène)]_7, ou (c) un radical naphtyle (éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe alcoxy en C_1-C_4), ou (ii) un radical cinnamyle;
- R^2 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical $-(CH_2)_nOR^3$ (où n a une valeur qui fluctue de 2 à 5 et R^3 représente un groupe alkyle en C_1-C_4) ou $-CHR^4(CH_2)_mCOOH$ (où R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et m a une valeur qui varie de zéro à 2);
- W représente un groupe alkylène en C_1-C_7 à chaîne droite ou à chaîne ramifiée;
- 35 X représente un groupe cis ou trans $-CH=CH-$ ou $-CH_2CH_2-$;

Y représente un groupe amino hétérocyclique saturé (attaché au noyau cyclopentane par l'intermédiaire de l'atome d'azote) qui comporte de 5 à 8 chaînons et (a) contient éventuellement dans le noyau -O-, -S-,
 5 -SO₂-, ou -NR⁵ (où R⁵ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₇ ou un radical aralkyle possédant un groupement alkyle en C₁-C₄) et/ou (b) est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle en C₁-C₄;
 10 ainsi que les sels physiologiquement acceptables et les solvates de ces composés.

2. Composés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que Y représente un groupe morpholino, pipéridino, homomorpholino, thiomorpholino ou 1,1-dioxothiomorpholino.
 15

3. Composés suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que X représente un groupe cis -CH=CH-.

4. Composés suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que W
 20 représente un groupe -CH₂CH₂CH₂-.

5. Composés suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que R² représente un atome d'hydrogène.

6. Composés suivant la revendication 5, caractérisés en ce que R¹ représente un groupe phényl (substitué ou non substitué) alkyle en C₁-C₃ ou un groupe naphthyle, tel que défini dans la revendication 1 (autre qu'un groupe thiénylphénylalkyle) et X représente
 30 un groupe cis ou trans -CH=CH-.

7. Composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R¹ représente un groupe phénylalkyle en C₁-C₃ où le groupe phényle est substitué par un radical thiényle ou phényle, ce dernier groupe phényle étant éventuellement substitué
 35 par un radical alkyle en C₁-C₄ ou alcoxy en C₁-C₄, ou est

un groupe phénylthiénylalkyle où le groupement alkyle contient de 1 à 3 atomes de carbone.

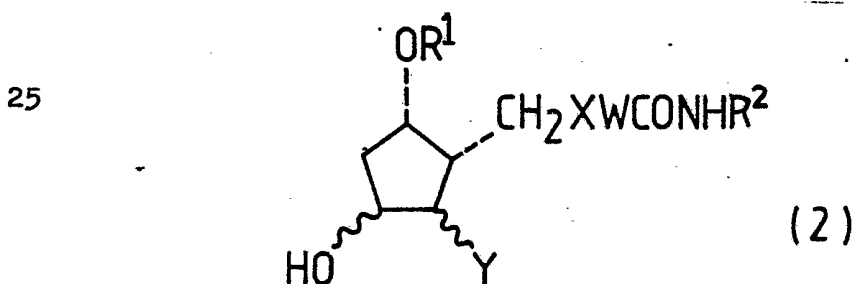
8. Composés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que

- 5 W représente le radical $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 X représente le radical cis $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 Y représente le radical morpholino ou pipéridino,
 R^1 représente un radical benzyle où le groupe phényle est substitué par un radical phényle, tolyle ou méthoxy-
 10 phényle et
 R^2 représente un atome d'hydrogène,
 ainsi que les sels physiologiquement acceptables et les solvates de ces composés.

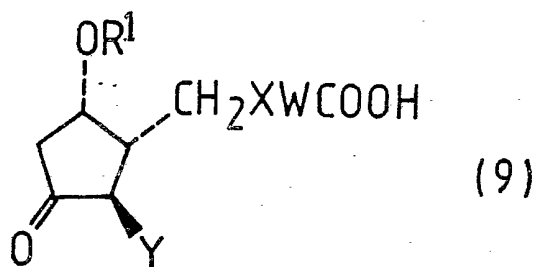
9. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un composé suivant l'une quelconque des revendications précédentes et un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.

10. Procédé de préparation d'un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que :

- 20 (a) on oxyde un composé hydroxylé correspondant de la formule (2)



- (b) on réduit un composé correspondant dans lequel X représente un groupe acétylène,
 (c) on soumet à une amidation un dérivé réactif d'un
 35 acide carboxylique correspondant de la formule (9)



- 10 (d) au cours de la préparation d'un composé dans lequel X représente un groupe $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, on soumet un composé correspondant dans lequel X représente un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ à une hydrogénation catalytique, ou
- (e) au cours de la préparation d'un sel, on traite un amide de la formule (1) par un acide ou par une base lorsque cela se révèle approprié.