

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25 avril 1985.

③0 Priorité : US, 27 avril 1984, n° 604.717.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 44 du 31 octobre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : E. R. SQUIBB & SONS, INC., société
constituée sous les lois de l'Etat de Delaware. — US.

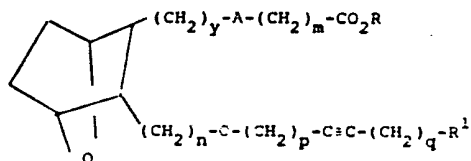
⑦2 Inventeur(s) : Steven E. Hall et Martin F. Haslanger.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet William J. Rezac.

⑤4 Analogues de 7 oxabicycloheptane prostaglandines, à action anti-inflammatoire, analgésique et cardiovasculaire.

⑤7 Composés de formule développée :



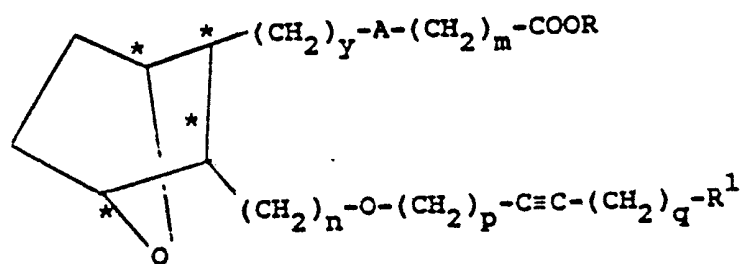
dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un atome de métal alcalin ou un radical tris-(hydroxy-méthyl) aminométhane; R¹ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, A est —CH=CH— ou —(CH₂)₂—, y est un nombre de 0 à 4, m est un nombre de 0 à 8, et n est un nombre de 1 à 4, p est un nombre de 1 à 12 et q est un nombre de 0 à 5, y compris tous leurs stéréo-isomères.

Ces composés sont des agents anti-inflammatoires utilisables, par exemple, dans le traitement des inflammations, et des agents analgésiques ainsi que des agents cardiovasculaires utilisables, par exemple, dans le traitement des thromboses.

Analogues de 7-oxabicycloheptane prostaglandines, à action anti-inflammatoire, analgésique et cardiovasculaire.

La présente invention concerne des analogues de 7-oxabicycloheptane oxaprostaglandines qui sont des agents anti-inflammatoires et analgésiques, et qui sont également des agents cardiovasculaires utilisables, par exemple, dans le traitement des thromboses. Ces composés ont pour formule développée

10



15

qui comprend tous leurs stéréo-isomères, et dans laquelle

A est $\text{CH}=\text{CH}$ ou $(\text{CH}_2)_2$, y est un nombre de 0 à 4, m est un nombre de 0 à 8, n est un nombre de 1 à 4, p est un nombre de 1 à 12, q est un nombre de 0 à 5, R est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, un atome de métal alcalin ou un radical tri(hydroxyméthyl)aminométhane, et R^1 peut être un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, aryle ou cycloalkyle.

Le terme "alkyle inférieur" ou "alkyle", tel qu'il est utilisé ici, inclut les radicaux à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 8 atomes de carbone, tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, t-butyle, isobutyle, pentyle, hexyle, isohexyle, heptyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 2,2,4-triméthylpentyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, leurs divers isomères à chaîne ramifiée, et les radicaux similaires, ainsi que de tels radicaux comportant un substituant halogène tel que F, Br, Cl ou I ou CF_3 , un substituant aryle (c'est-à-dire aralkyle), un substituant alcoxy, un substituant haloaryle, un substituant alkyl-aryle, un substituant cycloalkyle (c'est-à-dire cycloalkylalkyle), ou un substituant alkylcycloalkyle.

Le terme "cycloalkyle" inclut des radicaux hydro-carbonés cycliques saturés contenant de 3 à 12 atomes de carbone, de préférence de 3 à 8 atomes de carbone, qui comprennent les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclo-octyle, cyclodécyle et cyclododécyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou 2 atomes d'halogène, 1 ou 2 radicaux alkyle inférieur et/ou 1 ou 2 radicaux alcoxy inférieur.

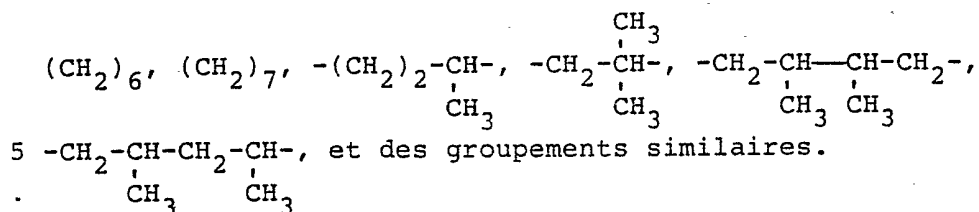
10 Le terme "aryle" ou "Ar", tel qu'il est utilisé ici, désigne des radicaux aromatiques monocycliques ou bicycliques contenant de 6 à 10 atomes de carbone dans le noyau, tels que les radicaux phényle, naphtyle, phényle substitué ou naphtyle substitué, les radicaux phényle ou naphtyle étant
15 éventuellement substitués par 1 ou 2 atomes d'halogène, 1 ou 2 radicaux alkyle inférieur et/ou 1 ou 2 radicaux alcoxy inférieur.

Le terme "aralkyle", "aryl-alkyle" ou "aryl-alkyle inférieur", tel qu'il est utilisé ici, désigne des radicaux
20 alkyle inférieur tels que ceux qui sont énoncés ci-dessus mais portant un substituant aryle, tels que les radicaux benzyle et phénéthyle.

Le terme "halogène" ou "halo", tel qu'il est utilisé ici, désigne un atome de chlore, de brome, de fluor
25 ou d'iode, le chlore ayant la préférence.

Les termes " $(CH_2)_m$ ", " $(CH_2)_y$ ", " $(CH_2)_n$ ", " $(CH_2)_p$ " et " $(CH_2)_q$ " comprennent un radical à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 8 atomes de carbone dans la chaîne normale dans le cas de " $(CH_2)_m$ ", de 1 à 4 atomes de carbone dans la chaîne
30 normale dans le cas de " $(CH_2)_n$ " et de " $(CH_2)_y$ ", de 1 à 12 atomes de carbone dans la chaîne normale dans le cas de " $(CH_2)_p$ ", et de 0 à 5 atomes de carbone dans la chaîne normale dans le cas de " $(CH_2)_q$ ", et peuvent contenir un ou plusieurs substituants alkyle inférieur. Des exemples de groupements

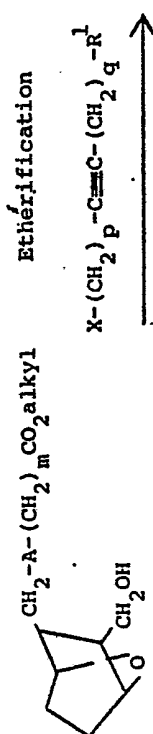
35 $(CH_2)_m$, $(CH_2)_n$, $(CH_2)_p$ et $(CH_2)_q$ comprennent CH_2 , $-CH-$,
 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -CH- \end{array}$, $-CH-CH-$, $-CH-CH_2-$, CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$,
 $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ -CH- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -CH-CH- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -CH-CH_2- \end{array}$



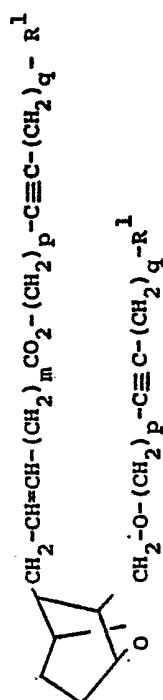
On préfère les composés de formule I dans laquelle A est $(\text{CH}_2)_2$ ou $\text{CH}=\text{CH}$, y est égal à 1, m est un nombre de 2 à 5, R est un atome d'hydrogène, n est égal à 1, 2 ou 3, 10 p est un nombre de 1 à 8, q est un nombre de 0 à 3, R^1 est un radical méthyle, éthyle, un atome d'hydrogène, ou un radical propyle, cyclohexyle, cyclohexylméthyle, phényle, benzyle, 2-phényléthyle ou 3-phénylpropyle.

Les divers composés de l'invention peuvent être 15 préparés de la façon schématisée ci-dessous.

A. Lorsque $y = 1$, $n = 1$ et A est $-\text{CH}=\text{CH}-$

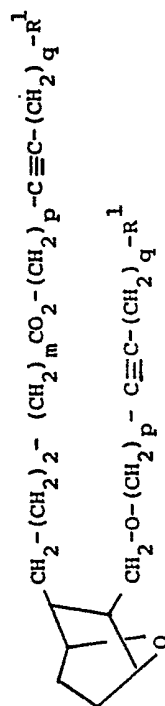
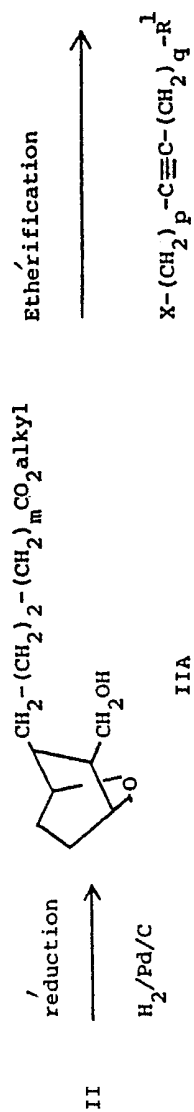


II.

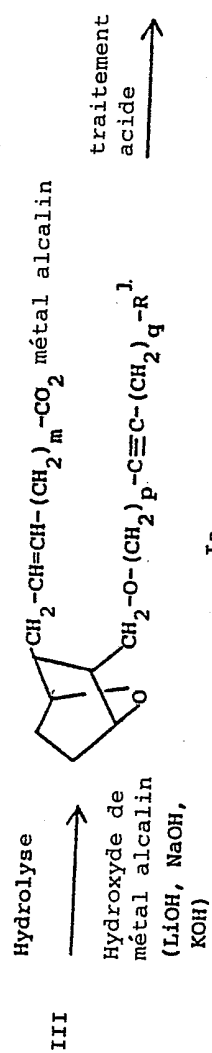


III

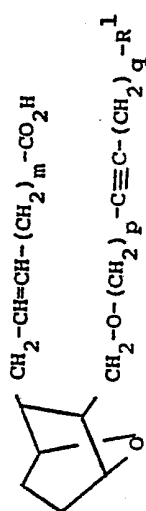
B. Lorsque $y = 1$, $n = 1$ et A est $-(CH_2)_2^-$



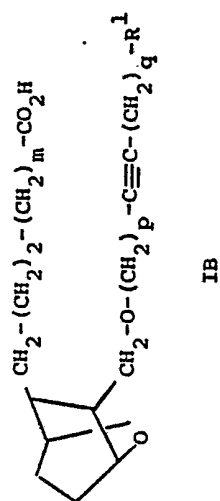
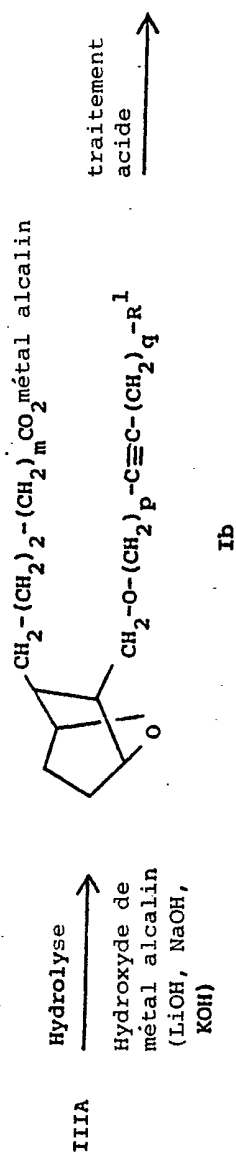
IIIA (lorsque A est $-(CH_2)_2^-$)



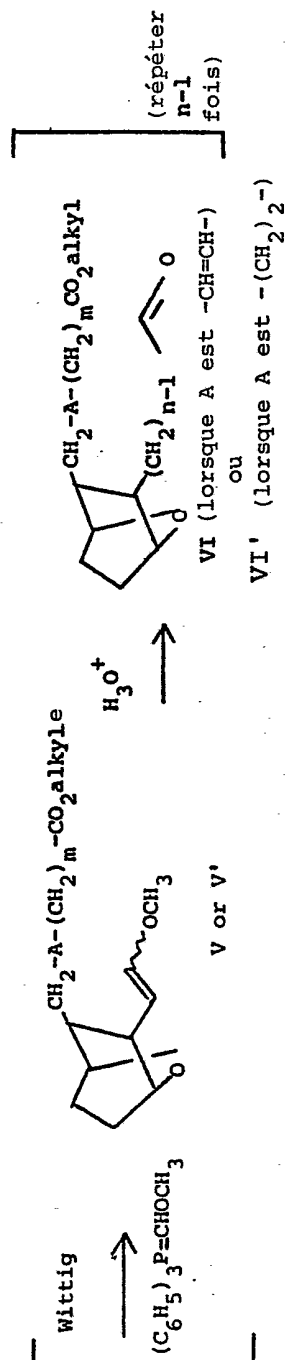
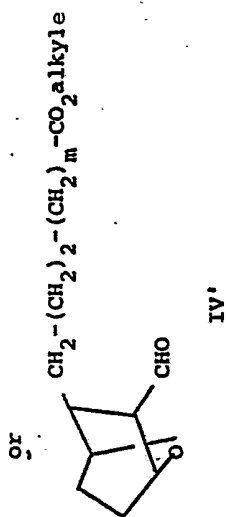
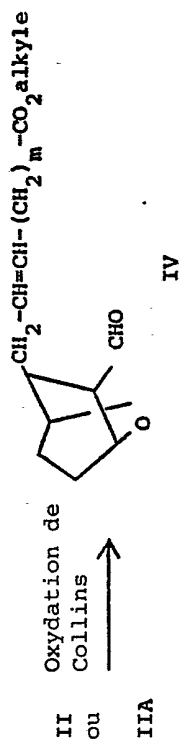
Ia

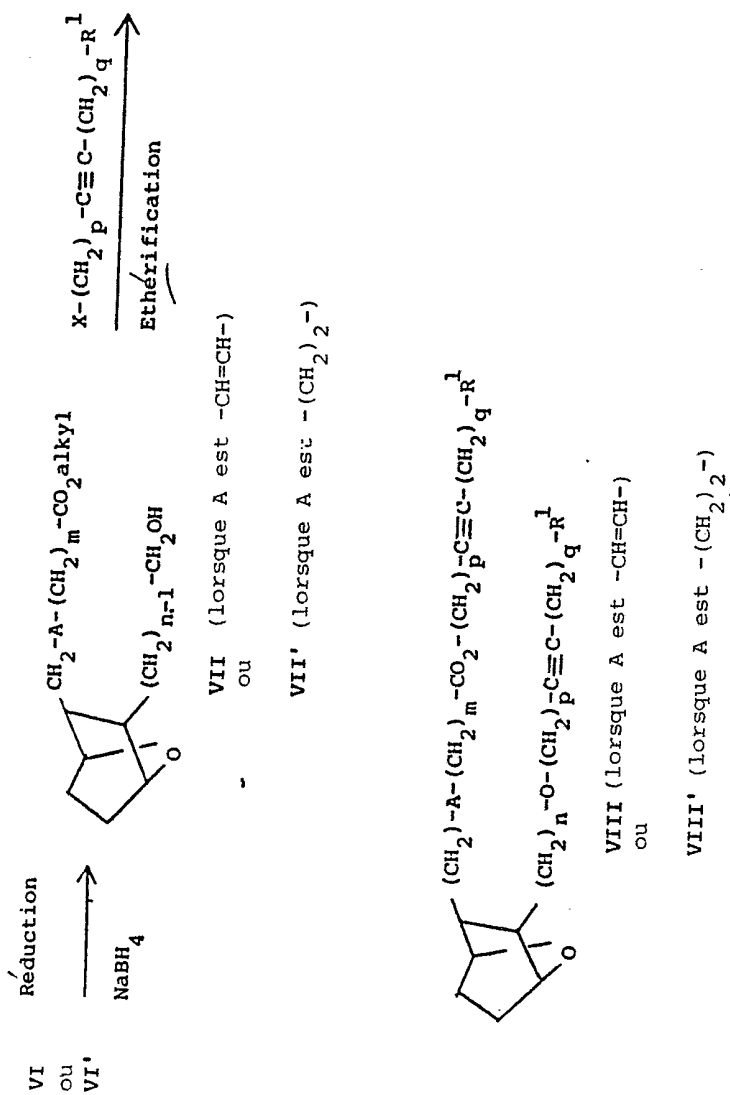


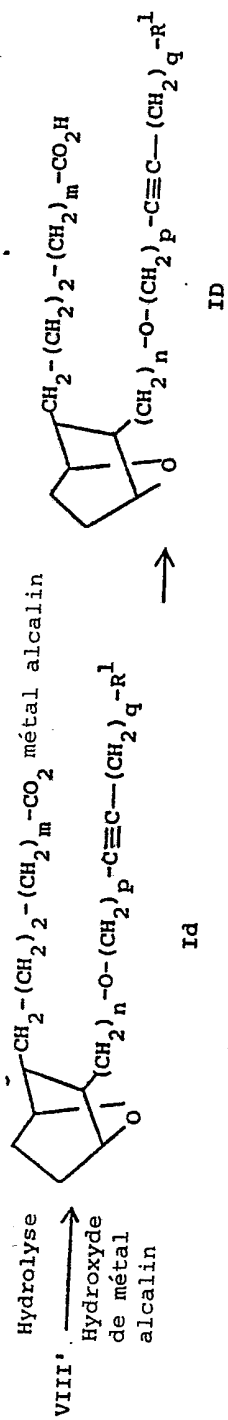
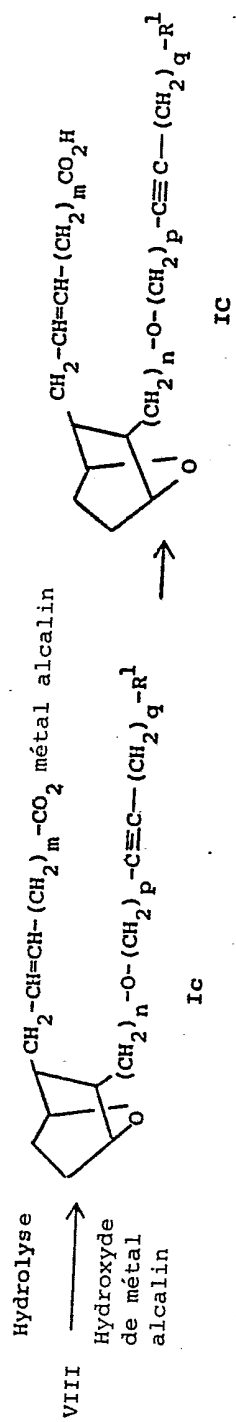
IA



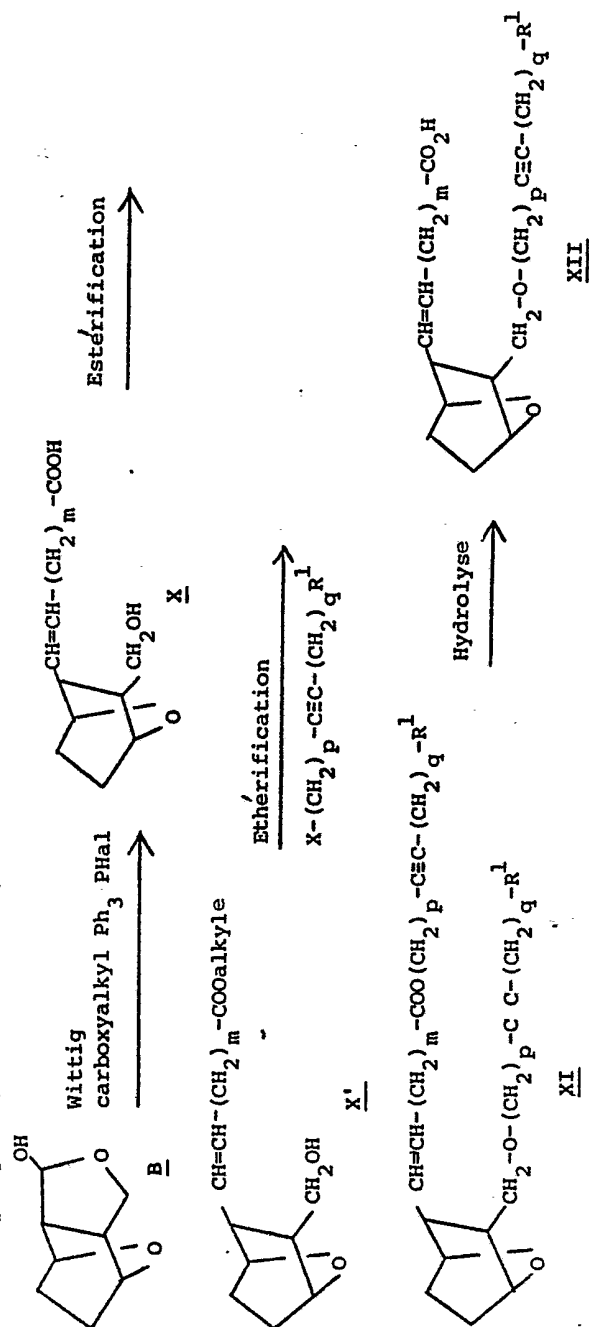
C. Lorsque n est 2 à 4 et y est 1



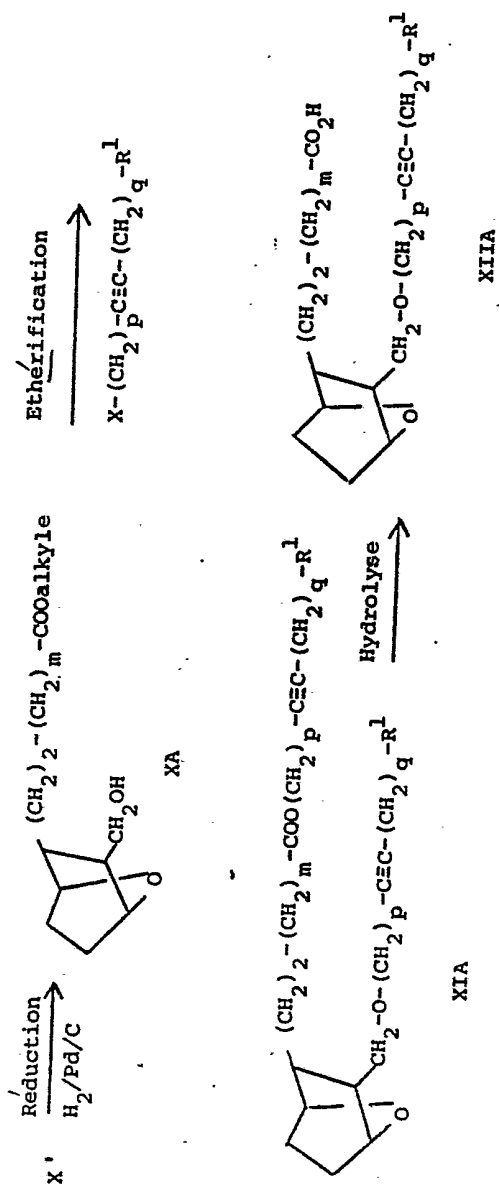


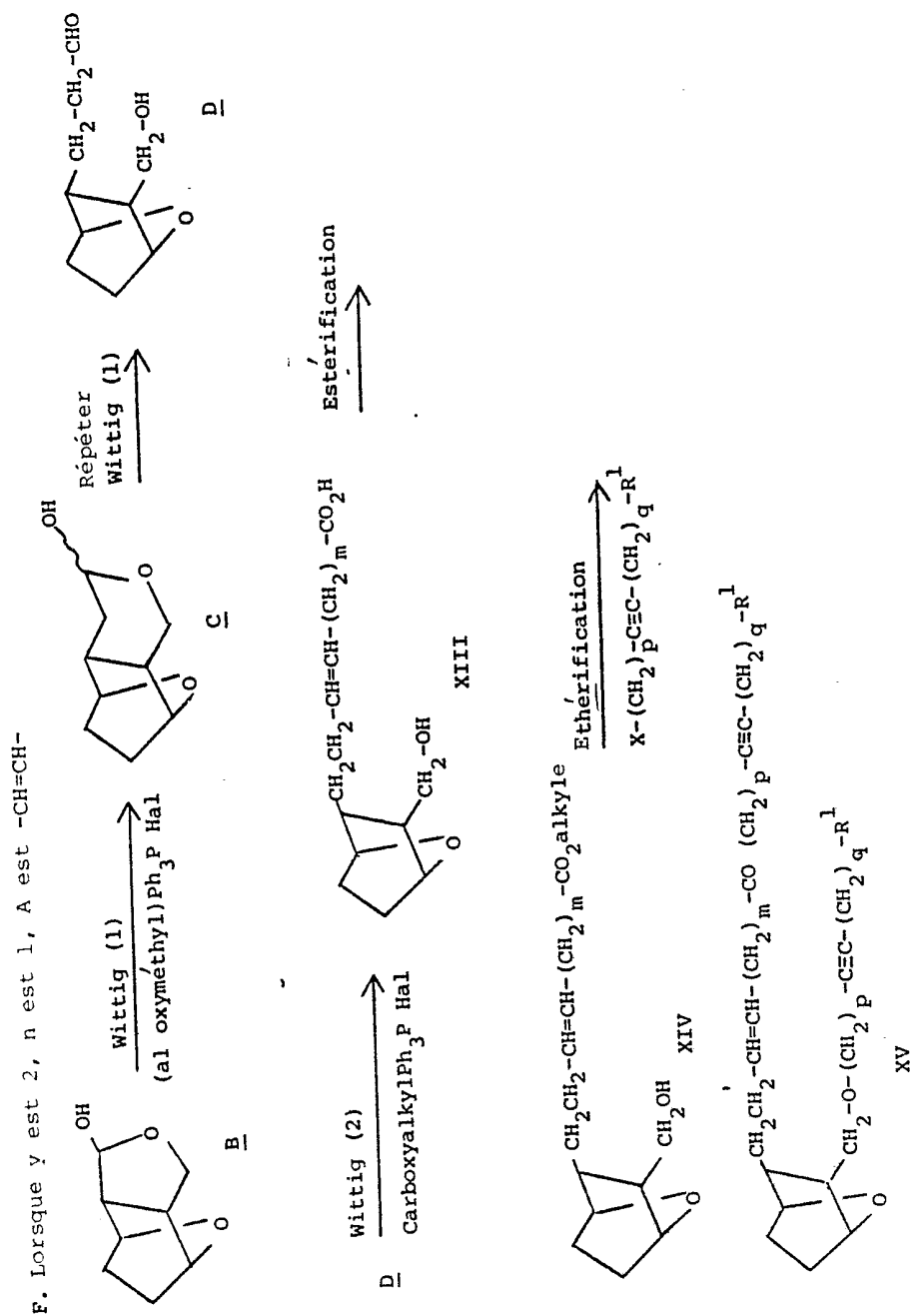


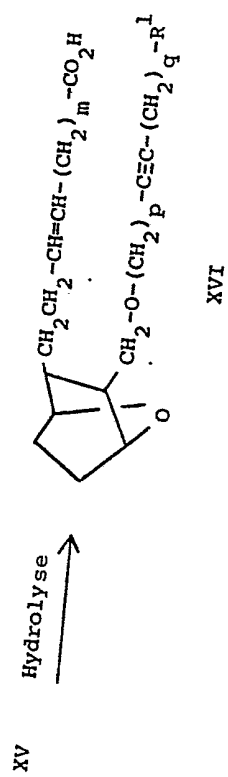
D. Lorsque $y = 0$, A est $-\text{CH}=\text{CH}-$, n est 1



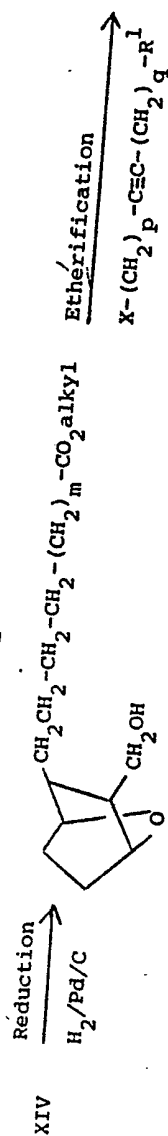
E. Lorsque $y = 0$, A est $-(CH_2)_2^-$, n est 1



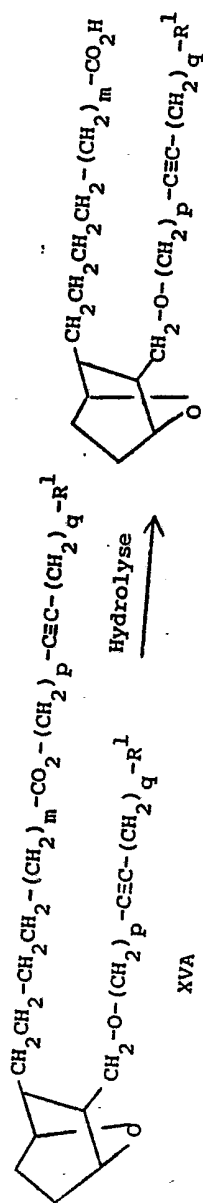




G. Y est 2, n est 1, A est $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$



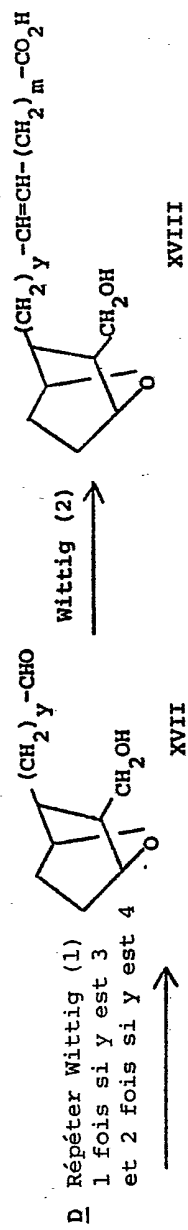
XIVA



XVA

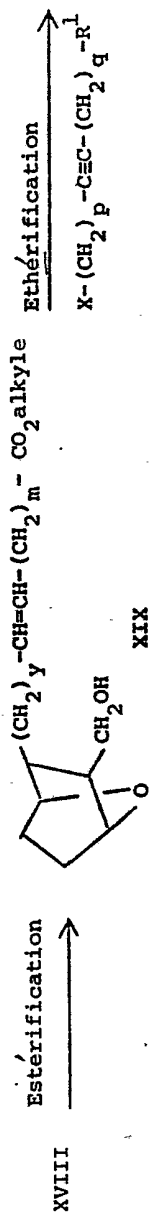
XVIA

H. Lorsque y est 3 ou 4, n est 1, A est $-\text{CH}=\text{CH}-$



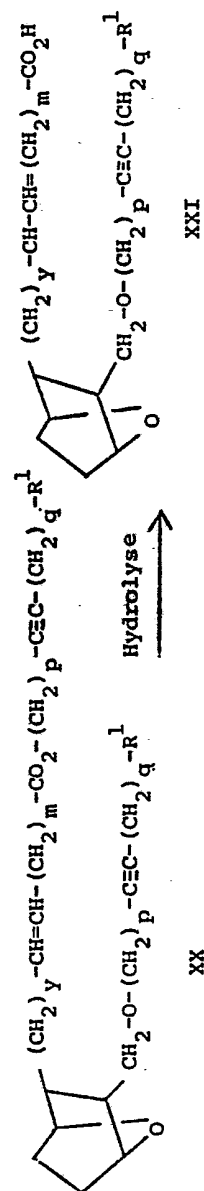
XVIII

XVII



XVIII

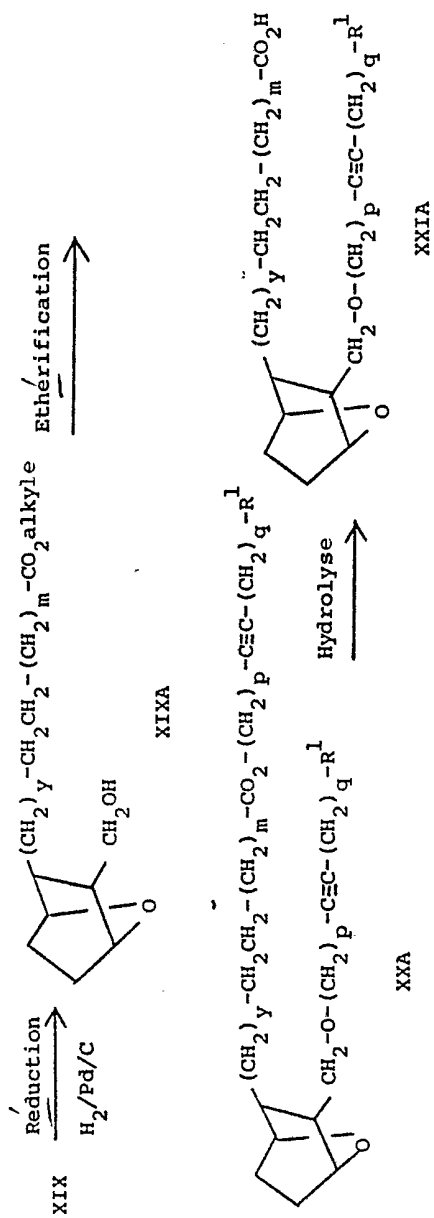
XIX



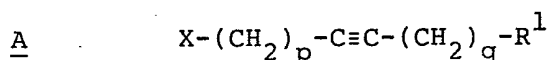
XX

XXI

I. Lorsque y est 3 ou 4, n est 1, A est CH_2CH_2



Dans la séquence réactionnelle identifiée par "A", lorsque dans la formule I y est égal à 1 et n est égal à 1, l'ester alkylique inférieur contenant le groupement hydroxyméthyle, c'est-à-dire le composé de formule II (lorsque A est -CH=CH-) ou IIA (lorsque A est -(CH₂)₂) (préparé comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054) est utilisé comme produit de départ. Ainsi, lorsque A est -CH=CH-, on fait subir au composé de formule II une réaction d'éthérification, en faisant par exemple réagir un composé de formule



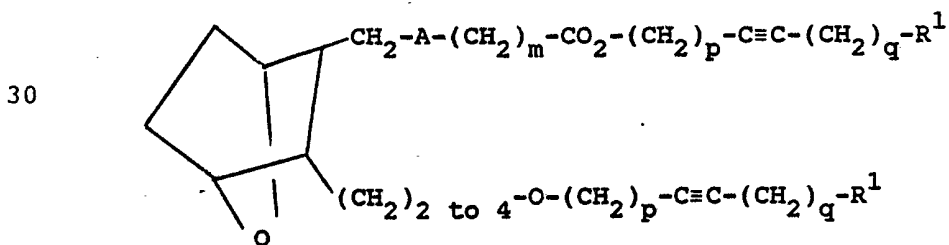
(dans laquelle X est Cl, Br, I, -OSO₂CH₃
ou -OSO₂--CH₃)

en présence d'une base minérale forte telle que KOH ou NaOH, et dans un solvant approprié, pour former l'ester de formule III. Pour former l'ester de formule IIIA (lorsque A est (CH₂)₂), (séquence réactionnelle "B"), on réduit le composé de formule II, par exemple avec de l'hydrogène sur un catalyseur au palladium sur charbon, pour former le composé hydroxyméthylé de formule IIA (lorsque A est (CH₂)₂), et on fait subir au composé de formule IIA une réaction d'éthérification telle que celle décrite ci-dessus pour former l'ester de formule IIIA (lorsque A est (CH₂)₂). Dans la mise en oeuvre de la réaction ci-dessus, on utilise le composé hydroxyméthylé de formule II ou IIA dans un rapport molaire à l'halogénure A, c'est-à-dire II ou IIA:A, situé dans l'intervalle d'environ 0,8:1 à environ 1:5, en utilisant un solvant tel que le xylène, le tétrahydrofurane (THF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou le diméthylformamide (DMF). Lorsque dans le produit de départ de formule A X est Br ou Cl, on utilise une éthérification par transfert de phase, dans laquelle on utilise le THF comme solvant et un réactif de transfert de phase tel que Bu₄NHSO₄ ou (C₆H₅CH₂)(CH₃)₃NHSO₄.

Dans la séquence réactionnelle identifiée par "C",

lorsque dans la formule I n est un nombre de 2 à 4, on utilise l'ester alkylique inférieur de départ qui contient le groupement hydroxyméthylé, c'est-à-dire le composé de formule II (préparé comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054) pour former l'aldéhyde de formule IV (lorsque A est $-\text{CH}=\text{CH}-$) ou IV' (lorsque A est $-(\text{CH}_2)_2$). Ainsi, pour former l'aldéhyde de formule IV lorsque A est $-\text{CH}=\text{CH}-$, on fait subir au composé de formule II une oxydation de Collins, par exemple en faisant réagir le composé de formule II avec du trioxyde de chrome dans de la pyridine. Pour former l'aldéhyde de formule IV' (lorsque A est $(\text{CH}_2)_2$), on réduit le composé de formule II, par exemple avec de l'hydrogène sur un catalyseur au palladium sur charbon, pour former le composé hydroxyméthylé de formule IIA (lorsque A est $(\text{CH}_2)_2$), et on fait subir au composé de formule IIA une oxydation de Collins pour former l'aldéhyde de formule IV' (lorsque A est $(\text{CH}_2)_2$).

On utilise l'aldéhyde de formule IV ou IV' pour préparer l'aldéhyde de formule VI ou VI' (lorsque n est un nombre de 2 à 4) en mettant en oeuvre une séquence d'homologation, telle qu'une réaction de Wittig avec $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHOMe}$, suivie d'une hydrolyse, n - 1 fois. On transforme ensuite l'aldéhyde de formule VI ou VI' (lorsque n est un nombre de 2 à 4) en les composés de cette invention dans lesquels n est un nombre de 2 à 4, c'est-à-dire en composés de formule VIII ou VIII'.



35 (VIII lorsque A est $-\text{CH}=\text{CH}-$)
(VIII' lorsque A est $(\text{CH}_2)_2$)

en réduisant l'aldéhyde de formule VI ou VI' à l'aide d'un

agent réducteur tel que le borohydrure de sodium ou le cyano-
borohydrure de sodium, dans un solvant tel que le méthanol,
pour former l'ester d'alcool de formule VII ou VII', auquel
5 on fait subir une réaction d'éthérification telle que celle
décrite ci-dessus pour former le composé de formule VIII
ou VIII'.

Considérons maintenant la séquence réactionnelle

D. On peut préparer les composés de l'invention dans lesquels
10 y est égal à 0 et A est $-\text{CH}=\text{CH}-$, c'est-à-dire le composé
de formule XII, en faisant subir au composé B (préparé comme
décrit dans l'Exemple 3 du brevet des Etats-Unis d'Amérique
N° 4.143.054) une réaction de Wittig, comme décrit par exemple
dans l'Exemple VI (c) du brevet des Etats-Unis d'Amérique
15 N° 4.143.054, en faisant réagir B avec un halogénure de
carboxyalkyltriphénylphosphonium, tel que le bromure de
carboxypentyltriphénylphosphonium, pour former le composé
hydroxyméthylé de formule X que, après estérification en
X', on peut ensuite éthérifier pour former l'ester de formule
20 XI qui peut lui-même être hydrolysé en l'acide de formule
XII.

Comme le montre la séquence réactionnelle E,
lorsqu'on veut préparer les composés de l'invention dans
lesquels y est égal à 0 et A est $(\text{CH}_2)_2$, on réduit le composé
25 hydroxyméthylé de formule X' en le traitant par de l'hydrogène
en présence d'un catalyseur au palladium sur charbon pour
former le composé hydroxyméthylé de formule XA, que l'on
peut ensuite éthérifier pour former l'ester de formule XIA,
que l'on peut ensuite hydrolyser en l'acide de formule XIIA.

30 On peut préparer les composés de l'invention dans
lesquels y est égal à 2, A est $-\text{CH}=\text{CH}-$ et n est égal à 1,
comme schématisé dans la séquence réactionnelle F, en faisant
subir au composé de départ B une réaction de Wittig, appelée
Wittig (1), en faisant réagir B avec un halogénure d'alcoxy-
35 méthyltriphényl phosphonium, tel que le chlorure de (méthoxy-
méthyl)triphénylphosphonium, comme décrit par exemple dans
l'Exemple 4 du brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054,
pour former le composé de formule C. On répète le mode

opérateur Wittig (1) sur le composé C pour former l'aldéhyde D. On fait ensuite subir à l'aldéhyde D un mode opératoire Wittig (2) dans lequel on fait réagir D avec un halogénure
5 de carboxyalkyltriphénylphosphonium tel que le bromure de carboxypentyltriphénylphosphonium, pour former le composé hydroxyméthylé de formule XIII. On estérifie le composé de formule XIII, en le faisant réagir par exemple avec du diazo-méthane, pour former l'ester de formule XIV que l'on éthérifie
10 comme décrit ci-dessus pour former l'ester de formule XV, qui peut à son tour être hydrolysé en l'acide de formule XVI.

On peut préparer les composés de l'invention dans lesquels y est égal à 2, A est $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ et n est égal à
15 1, comme schématisé dans la séquence réactionnelle G, en réduisant le composé hydroxyméthylé de formule XIV pour former un composé de formule XIVA que l'on éthérifie ensuite pour former l'ester de formule XVA que l'on hydrolyse ensuite pour former l'acide de formule XVIA comme décrit précédemment.

20 Considérons la séquence réactionnelle H. On peut préparer les composés de l'invention dans lesquels y est égal à 3 ou 4, A est $-\text{CH}=\text{CH}-$ et n est égal à 1, en faisant subir à l'aldéhyde D le mode opératoire Wittig (1), une seule fois dans le cas où y est égal à 3, et une seconde fois dans
25 le cas où y est égal à 4, pour former l'aldéhyde de formule XVII. On fait ensuite subir à l'aldéhyde de formule XVII le mode opératoire Wittig (2) pour former l'acide de formule XVIII, que l'on estérifie pour former l'ester de formule XIX, que l'on éthérifie comme décrit ci-dessus pour former
30 l'ester de formule XX. On peut ensuite hydrolyser l'ester de formule XX pour former l'acide de formule XXI.

Comme le montre la séquence réactionnelle I, on peut préparer les composés de l'invention dans lesquels y est égal à 3 ou 4, A est CH_2CH_2 et n est égal à 1, en
35 réduisant le composé hydroxyméthylé de formule XIX pour former le composé de formule XIXA, que l'on peut ensuite éthérifier pour former l'ester de formule XXA, que l'on hydrolyse à son tour pour former l'acide de formule XXIA.

On peut préparer les composés de l'invention dans lesquels y est égal à 0, 2, 3 ou 4 et n est égal à 2, 3 ou 4 en substituant le composé hydroxyméthylé de formule X, 5 XA, XIV, XIVA, XIX ou XIXA au composé hydroxyméthylé de formule II ou IIA dans la séquence réactionnelle C.

On peut transformer les esters de formule III, IIIA, VIII ou VIII', XI, XIA, XV, XVA, XX et XXA en l'acide libre, c'est-à-dire en un composé de formule

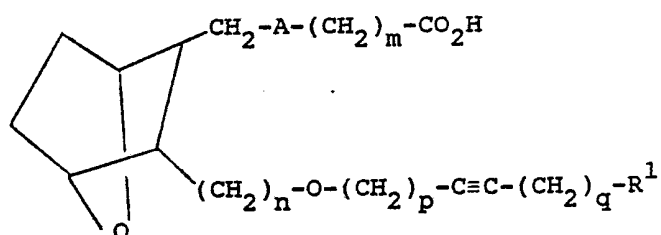
10

I (A est CH=CH)

ou

I' (A est (CH₂)₂)

15



20

en traitant les esters par un hydroxyde de métal alcalin, tel que l'hydroxyde de lithium ou de sodium, pour former le sel de métal alcalin de formule IA ou IB ou IC ou ID, 25 puis en neutralisant à l'aide d'un acide, tel que l'acide chlorhydrique dilué ou l'acide oxalique, pour former l'acide de formule IA, IB, IC ou ID.

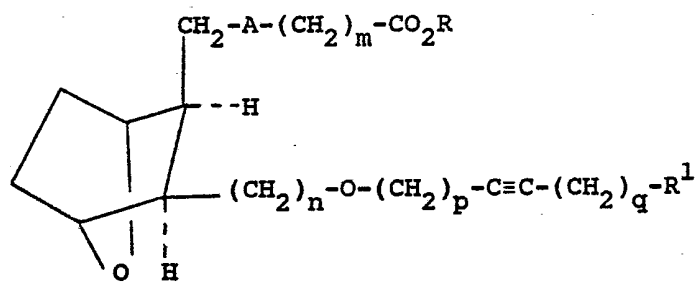
On forme le sel de tri(hydroxyméthyl)aminométhane de l'un quelconque des acides de formule I de la présente 30 invention, en faisant réagir une solution de cet acide dans un solvant inerte tel que le méthanol avec du tri(hydroxyméthyl)aminométhane, et en éliminant ensuite le solvant par évaporation pour laisser le sel voulu.

Les composés de cette invention ont quatre centres 35 d'asymétrie, indiqués par les astérisques de la formule I. Cependant, il sera clair que chacune des formules dessinées ci-dessus qui ne contient pas d'astérisques représente cependant l'ensemble des stéréo-isomères possibles. Toutes les différentes formes stéréo-isomères entrent dans le champ

d'application de l'invention.

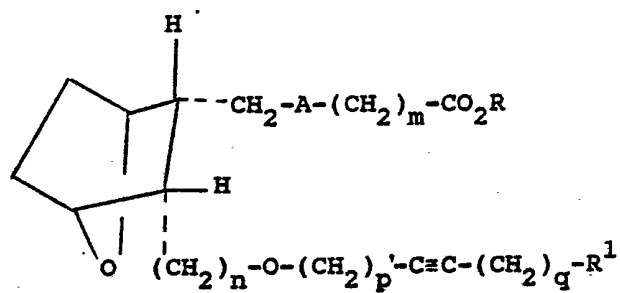
Les diverses formes stéréo-isomères des composés de l'invention, à savoir les formes cis-exo, cis-endo et 5 toutes les formes trans ainsi que les couples stéréo-isomères, peuvent être préparées comme indiqué dans les exemples d'application qui vont suivre, et en utilisant les produits de départ et en suivant les modes opératoires qui sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054. 10 Des exemples de ces stéréo-isomères sont donnés ci-dessous.

Ie



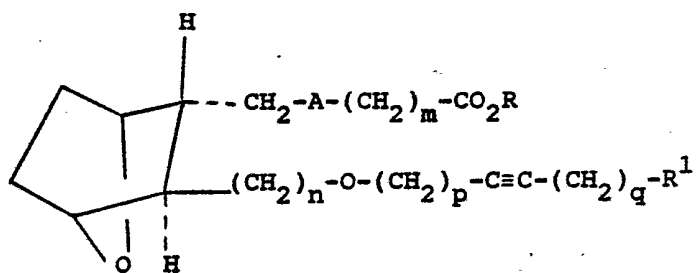
(cis-endo)

If

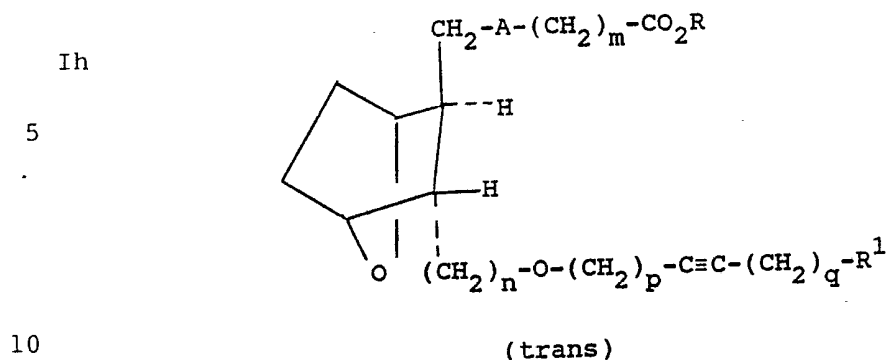


(cis-exo)

Ig

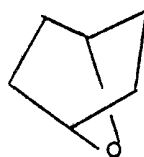


(trans)



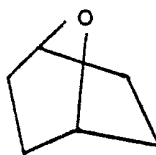
Le noyau de chacun des composés de l'invention est représenté sous la forme

15



pour plus de commodité ; mais on se rendra compte que le noyau des composés de l'invention peut également être représenté sous la forme

25



Les composés de cette invention sont des agents cardiovasculaires utilisables comme inhibiteurs d'agrégation plaquettaire, par exemple pour inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique, par exemple pour le traitement des thromboses, telles que les thromboses coronaires ou cérébrales, ou bien pour inhiber la bronchoconstriction associée à l'asthme. Ce sont également des antagonistes sélectifs des récepteurs de la thromboxane A_2 et des inhibiteurs sélectifs de la synthétase, et ils ont par exemple un effet vasodilatateur pour le traitement des ischémies du myocarde, telles que l'angine de poitrine. Les composés de l'invention sont également des inhibiteurs

de la cyclo-oxygénase de l'acide arachidonique et sont utilisables comme analgésiques à la manière de l'aspirine et de l'indométhacine. De plus, les composés de l'invention 5 sont utilisables comme agents anti-inflammatoires à la manière de l'indométhacine et de la phénylbutazone, comme l'indique le test de l'oedème induit par la carraghénine chez le rat [Ref : Winter et al, J. Pharmacol, Exp. Ther. 141:369, 1963], et on peut les utiliser pour réduire l'enflure, la 10 sensibilité, la douleur et la rigidité des articulations dans des affections telles que la polyarthrite rhumatoïde. Les composés de l'invention peuvent être administrés par voie orale ou parentérale à diverses espèces de mammifères connues pour être sujettes à de telles maladies, par exemple 15 les chats, les chiens, et les mammifères similaires, en une quantité efficace comprise dans l'intervalle posologique d'environ 1 à 100 mg/kg, de préférence d'environ 1 à 50 mg/kg, et notamment d'environ 2 à 25 mg/kg, suivant un régime comprenant une dose unique ou deux à quatre doses 20 quotidiennes fractionnées.

Le principe actif peut être utilisé dans une composition telle qu'un comprimé, une capsule, une solution ou une suspension contenant d'environ 5 à environ 500 mg, par unité posologique, d'un composé ou d'un mélange de 25 composés de formule I. On peut les formuler de manière classique avec un véhicule ou un porteur, un excipient, un liant, un conservateur, un stabilisateur, un agent de flaveur, etc., physiologiquement acceptables, comme l'exige la pratique pharmaceutique acceptée. Comme indiqué également 30 dans l'exposé qui précède, certains membres de la famille servent en outre d'intermédiaires pour la préparation d'autres membres de la famille.

Les exemples suivants représentent des formes de réalisation préférées de la présente invention. Sauf 35 indication contraire, toutes les températures sont exprimées en degrés Celsius.

Exemple 1

Ester 2-hexynylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[2-

hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

A. Ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

(a) On a préparé un mélange de chlorure de N-acétylpyridinium en ajoutant goutte à goutte 9,6 ml (136 mmoles) de chlorure d'acétyle à 56 ml de pyridine. A ce mélange, on a ajouté 5,0 g (27 mmoles) d'(exo)-3-(2-méthoxyéthényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-méthanol dissous dans 5 ml de pyridine. On a agité le mélange résultant à la température ambiante pendant 1,5 heure et on l'a versé dans de la saumure. On a extrait le produit dans trois fois 200 ml d'éther ; on a lavé les extraits étherés avec deux fois 400 ml d'acide chlorhydrique à 5 % et une fois 200 ml de saumure, et on a séché sur sulfate de sodium. Par concentration, on a obtenu une huile jaune que l'on a purifiée en la faisant passer dans une courte colonne de gel de silice (150 ml) avec du dichlorométhane ; on a obtenu 4,42 g d'une huile.

(b) A une solution de 4,42 g (19,6 mmoles) de l'huile dans 500 ml de tétrahydrofurane contenant 50 ml d'eau, on a ajouté 31,1 g (97,8 mmoles) d'acétate mercurique. On a agité pendant 10 minutes la suspension jaune qui s'était formée, puis on a versé l'ensemble du mélange dans une solution contenant 200 g d'iodure de potassium dans 2 l d'eau. En secouant, on a fait disparaître la couleur jaune, puis on a extrait le mélange avec trois fois 500 ml de benzène. On a lavé l'ensemble des extraits benzéniques avec une solution d'iodure de potassium et avec de la saumure, puis on a séché sur sulfate de sodium. Par concentration, on a obtenu 3,7 g d'une substance qui cristallisait au repos dans une glacière.

(c) On a préparé un réactif de Wittig dans du diméthylsulfoxyde (séché sur hydrure de calcium) en ajoutant goutte à goutte une solution de méthylsulfinylméthylure de sodium (préparé en chauffant 300 mg d'hydrure de sodium dans 60 ml de diméthylsulfoxyde à 75° jusqu'à ce que le dégagement

d'hydrogène cesse) à une solution de 5,32 g (12 mmoles) de bromure de 4-carboxybutyl triphénylphosphonium dans 100 ml de diméthylsulfoxyde. Après que la première couleur orangée
 5 durant plus de 10 secondes se fut formée, on a ajouté une quantité équivalente de base pour former l'ylure. A cette solution orange foncé, on a ajouté une solution du produit de la partie (b) dans 20 ml de diméthyl sulfoxyde, et on a agité le mélange résultant à la température ambiante
 10 pendant 45 minutes. On a stabilisé la réaction en ajoutant 24 mmoles d'acide acétique, puis on a versé le mélange dans 300 ml de saumure et on l'a extrait avec trois fois 200 ml d'éther. Par concentration de ces extraits, on a obtenu une huile que l'on a agitée avec une solution saturée de
 15 bicarbonate de sodium jusqu'à ce que de l'oxyde de triphénylphosphine cristallin se forme dans le mélange. On a lavé ce mélange avec du benzène et on l'a acidifié avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. On a saturé de sel la couche aqueuse et on l'a extraite à l'éther, ce qui, après séchage sur
 20 sulfate de sodium et concentration, a donné 2,43 g de produit brut. On a agité le mélange pendant 24 heures avec une solution aqueuse de soude à 10 %, et on l'a à nouveau isolé par acidification et extraction à l'éther. On a purifié le produit sur 500 g de gel de silice en utilisant comme éluant
 25 un mélange 50:50 d'acétate d'éthyle et d'hexane, ce qui a donné 600 mg d'acide qui cristallisait au repos. On a recristallisé cet acide deux fois dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane pour obtenir 320 mg d'acide
 [1 α ,2 β (5Z),3 β ,4 α]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]-
 30 hept-2-yl]-5-hepténoïque.

(d) En suivant le mode opératoire exposé dans l'Exemple 7 du brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054, on transforme l'acide de la partie (c) en l'ester méthylique correspondant.

35 B. Ester 2-hexynylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On a chauffé au reflux sous atmosphère d'argon un mélange

de 650 mg de potasse en poudre (11,6 mmoles) dans 19 ml de xylène sec, et on a éliminé par distillation 10 ml de xylène. A ce mélange on a ajouté une solution de 360 mg (1,34 mmole) de l'ester méthylique d'alcool du titre A dans 12 ml de xylène sec. On a réduit le volume du mélange réactionnel à 7 ml en éliminant du xylène par distillation. Au mélange réactionnel on a ensuite ajouté une solution de 1,46 g (8,3 mmoles) de 1-mésylate de 2-hexynyle dans 11 ml de xylène sec, et on a éliminé par distillation encore 5 ml de xylène. On a mis ce mélange au reflux pendant 30 minutes puis on l'a laissé se refroidir à la température ambiante. On a partagé le mélange réactionnel refroidi entre 25 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et 25 ml d'acétate d'éthyle. On a acidifié la couche aqueuse à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 1 N. On a ensuite extrait la couche aqueuse avec deux fractions de 25 ml d'acétate d'éthyle. On a séché sur sulfate de magnésium l'ensemble des couches d'acétate d'éthyle, on les a filtrées et on les a concentrées sous vide. On a réalisé une purification par chromatographie sur 34 g de gel de silice 60 en utilisant comme éluant un mélange 4:1 d'hexane et d'éther. Cela a donné 190 mg (34 %) de l'ester du titre B (34 %) et 190 mg (34 %) d'ester du titre B légèrement impur.

25

Exemple 2

Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On a purgé avec de l'argon une solution de 190 mg (0,46 mmole) de l'ester de l'Exemple 1 dans 3,5 ml de THF. A cette solution agitée, on a ajouté 0,7 ml d'eau et 1,4 ml d'hydroxyde de lithium 1 N. Au mélange à deux phases résultant on a ajouté 1,0 ml de méthanol, ce qui a donné un mélange homogène. On a agité cette solution pendant 3 heures à la température ambiante. On a partagé le mélange réactionnel entre 20 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et 20 ml d'acétate d'éthyle. On a acidifié la couche aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 1 N à pH = 4, puis on l'a extraite avec deux fractions de 20 ml d'acétate d'éthyle.

On a séché sur sulfate de magnésium l'ensemble des couches d'acétate d'éthyle, on les a filtrées, et on les a concentrées sous vide pour obtenir le produit brut. On a
 5 réalisé une purification par chromatographie éclair sur 30 g de gel de silice, en utilisant comme éluant du chlorure de méthylène à 2 % de méthanol, pour obtenir 126 mg de l'acide du titre (94 %). CCM : gel de silice, 4 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, iode, $R_f = 0,32$.
 10 Anal. calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$: C, 71,82 ; H, 9,04.
 Trouvé : C, 71,66 ; H, 9,21.

Exemple 3

Ester 2-hexynylique de l'acide $[1\alpha, 2\beta, 3\beta, 4\alpha]$ -7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque
 15 A. Ester méthylique de l'acide $(1\alpha, 2\beta, 3\beta, 4\alpha)$ -7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque
 A 800 mg (3,0 mmoles) de l'ester méthylique d'acide $[1\alpha, 2\beta(\text{Z}), 3\beta, 4\alpha]$ -7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque préparé dans l'Exemple 1, dissous
 20 dans 120 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute, sous atmosphère d'argon, 160 mg de palladium à 5 % sur charbon. On remplace l'atmosphère d'argon par une légère pression positive d'hydrogène, et on agite le mélange réactionnel pendant 8 heures à 25°C, puis on le filtre sur un tampon de "Celite"
 25 et on le fait évaporer pour obtenir 730 mg du composé du titre A.

B. Ester 2-hexynylique de l'acide $(1\alpha, 2\beta, 3\beta, 4\alpha)$ -7-[3-(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque
 30 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, mais en substituant l'alcool-ester de la partie A ci-dessus à l'alcool-ester de l'Exemple 1A, on obtient le produit du titre.

Exemple 4

35 Acide $[1\alpha, 2\beta, 3\beta, 4\alpha]$ -7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque
 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 2, mais en substituant l'ester hexynylique de l'Exemple 3 à l'ester hexynylique de l'Exemple 1, on obtient l'acide du titre.

Exemple 5

Acide [1 β ,2 α (Z),3 β ,4 β]-7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxa-
bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

A. Ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (5Z),3 β ,4 β]-7-
 5 [3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-
5-hepténoïque

A une solution de 2,68 g de l'alcool de la partie
 A de l'Exemple 1 dans 175 ml de diméthylformamide, on a
 ajouté 13,16 g de bichromate de pyridinium. On a agité ce
 10 mélange à la température ambiante pendant 19 heures, temps
 au bout duquel on a ajouté 8 g supplémentaires de bichromate
 de pyridinium. On a agité ce mélange pendant encore 24
 heures. On a dilué le mélange réactionnel avec 500 ml d'éther
 et on a séparé le précipité résultant par filtration sur
 15 un tampon de Celite. On a concentré le filtrat sous vide.
 On a fait passer l'huile brun foncé résultante à travers
 60 g de gel de silice 60, en éluant avec du chlorure de
 méthylène à 5 % de méthanol, pour obtenir 1,86 g d'une huile.

On a purifié cette huile par chromatographie sur
 20 150 g de gel de silice 60 en utilisant comme éluant un
 mélange 1:1:0,01 de pentane, d'éther et d'acide acétique.
 Cela a donné 0,63 g d'ester méthylique d'acide [1 β ,2 α (Z),
 3 α ,4 β]-7-[3-(carboxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-
 hepténoïque et 0,31 g d'ester méthylique d'acide [1 β ,2 α (Z),
 25 3 β ,4 β]-7-[3-(carboxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-
 hepténoïque ; ^{13}C RMN(CDCl₃, 15,0 MHz) δ 177,0, 174,0, 130,6,
 127,7, 81,5, 77,9, 54,7, 51,3, 46,2, 33,4, 32,3, 29,2, 26,6,
 25,8, 24,7.

On a refroidi à 0°C une solution de 350 mg d'ester
 30 méthylique d'acide [1 β ,2 α (5Z),3 β ,4 β]-7-[3-(carboxy)-7-oxa-
 bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque et de 0,35 ml de tri-
 éthylamine dans 3,0 ml de THF sec sous argon. A cette
 solution agitée on a ajouté goutte à goutte 0,24 ml de
 chloroformiate d'éthyle. On a agité le mélange résultant
 35 à 0°C pendant 50 minutes, puis on l'a dilué avec 20 ml
 d'éther anhydre. On a filtré le mélange sur un tampon de
 sulfate de magnésium et on l'a concentré sous vide. On a
 dissous le résidu dans 2 ml d'éthanol absolu et 3,3 ml de

THF sec. On a refroidi cette solution dans un bain de glace, puis on lui a ajouté 80 mg de borohydrure de sodium. On a agité le mélange pendant 30 minutes à 0°C, puis on a retiré le bain de glace. Au bout de 15 minutes, on a versé le mélange réactionnel dans 25 ml d'acide chlorhydrique 1 N glacé. On a extrait la couche aqueuse avec trois fractions de 25 ml d'éther. On a rassemblé les couches étherées, on les a séchées sur sulfate de magnésium, on les a filtrées, et on les a concentrées sous vide pour obtenir l'alcool du titre A à l'état brut. On a réalisé une purification par chromatographie éclair sur 22 g de gel de silice en utilisant comme éluant du chlorure de méthylène à 2 % de méthanol. Cela a donné 250 mg de l'alcool du titre A ; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 15,0 MHz) δ 174,1, 130,0, 128,5, 80,6, 78,7, 63,4, 51,7, 51,4, 47,8, 33,4, 32,7, 29,8, 26,6, 24,7, 23,7.

B. Acide [1 β ,2 α (5Z),3 β (E),4 β]-7-[3-[(2-hexynyloxy)-méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant l'ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque par l'ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (Z),3 β ,4 β]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque, on obtient le composé du titre.

Exemple 6

Acide [1 α ,2 β ,3 β ,4 α]-7-[3-(5-méthyl-3-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 3 et 4, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le 1-mésylate de 5-méthyl-hex-3-ynyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 7

Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(4-octynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le méthanesulfonate d'oct-4-ynyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 8

Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(6-phényl-2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

- 5 En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le méthanesulfonate de 6-phényl-hex-2-ynyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 9

10 Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(5-cyclohexyl-5-méthyl-3-pentynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

- En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le méthanesulfonate de 5-cyclohexyl-5-méthyl-pent-3-ynyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 10

Acide [1 β ,2 α (Z),3 β ,4 β]-7-[3-(6-dodécynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

- 20 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 5, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-3-ynyle par le méthanesulfonate de 6-dodécynyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 11

25 Acide (1 α ,2 β ,3 β ,4 α)-7-[3-(10-cyclopentyl-6-décényloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque

- En suivant le mode opératoire des Exemples 3 et 4, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le méthanesulfonate de 10-cyclopentyl-déc-6-ynyle, on obtient le composé du titre.

30 Exemple 12

Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(5-cyclohexyl-2-pentynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

- En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le méthanesulfonate de 5-cyclohexyl-pent-2-ynyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 13

Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[(3-butynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le 1-mésylate de 3-butynyle, on obtient le composé du titre.

5 Exemple 14

Acide [1 α ,2 β ,3 β ,4 α]-7-[3-[(5-hexynyloxy)méthyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 3 et 4, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le 10 1-mésylate de hex-5-ynyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 15

Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[2-(2-hexynyloxy)éthyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

A. Ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(2-oxo)éthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

Dans un ballon à trois cols et à fond rond de 100 ml, sec, contenant un barreau d'agitation, on a ajouté 12,9 g (37,7 mmoles) de chlorure de méthoxyméthyltriphényl-20 phosphonium ((C₆H₅)₃P⁺-CH₂OCH₃Cl⁻) sec et 235 ml de toluène distillé (conservé sur tamis moléculaire). On a agité la suspension résultante dans un bain de glace, sous argon, jusqu'à ce qu'elle soit froide, puis on lui a ajouté goutte à goutte une solution 1,55 M de 18,3 ml (28,3 mmoles) de 25 t-amylate de potassium dans du toluène. Il s'est formé une solution rouge vif, que l'on a agitée à 0°C pendant encore 35 minutes. On a ensuite ajouté une solution de 4,97 g (18,8 mmoles) d'ester méthylique d'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque dans 30 60 ml de toluène, au moyen d'une ampoule à robinet, en 35 minutes, en laissant en place le bain de glace. On a ensuite stabilisé le mélange réactionnel en lui ajoutant 2,3 g (39 mmoles) d'acide acétique dans 5 ml d'éther. Le mélange réactionnel a immédiatement viré au jaune pâle et on l'a 35 immédiatement versé dans 200 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis on l'a extrait avec quatre fois 200 ml d'éther. On a lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium l'ensemble des phases éthérées, puis on

les a séchées sur sulfate de magnésium et on les a concentrées pour obtenir une huile jaune dans un solide cristallin blanc (oxyde de phosphine). On a trituré ce solide blanc avec de l'acétate d'éthyle et on a purifié la liqueur mère par chromatographie sur une colonne de silice LPS-1. Les fractions obtenues étaient (A) l'ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]-7-[3-(2-oxo)éthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque, (B) l'ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]-7-[3-(2-méthoxy)éthènediyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque, et (C) l'ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]-7-[3-(2,2-diméthoxy)éthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque.

On traite chacun des composés (B) et (C) par de l'acide trifluoracétique pour les transformer tous deux en composé (A).

B. Ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(2-hydroxyéthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On a traité l'aldéhyde (1,4 g, 5 mmoles) de la partie A dans 50 ml de méthanol par du borohydrure de sodium (0,19 g, 5 mmoles) dans une atmosphère d'argon à 0°C. Après avoir agité à 0° pendant une heure, on a stabilisé le mélange réactionnel en lui ajoutant de l'acide chlorhydrique 2 N (jusqu'à pH 2). On a chassé le méthanol sous vide et on a repris le mélange réactionnel dans de l'éther. On a lavé la solution étherée avec une solution saturée de bicarbonate de potassium, avec une solution saturée de chlorure de sodium, et on l'a séchée sur sulfate de magnésium. On a fait évaporer l'éther pour obtenir le composé du titre B.

C. Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[2-(2-hexynyloxy)-éthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en substituant l'alcool de la partie B ci-dessus à l'alcool de la partie A de l'Exemple 1, on obtient le composé du titre.

Exemple 16

Acide [1 β ,2 α (Z),3 β ,4 β]-7-[3-[2-(2-hexynyloxy)éthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 15, mais en remplaçant l'ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (5Z),-3 α ,4 β]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque par l'ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (Z),-3 β ,4 β]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque, on obtient le composé du titre.

Exemple 17

Acide [1 α ,2 β ,3 β ,4 α]-7-[3-[2-(2-hexynyloxy)éthyl]-7-oxa-
10 bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 16, mais en remplaçant l'ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (Z),-3 β ,4 β]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque par l'ester méthylique de l'acide (1 α ,2 β ,3 β ,4 α)-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque, on obtient le composé du titre.

Exemple 18

Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[2-(7-phényl-2-heptynyloxy)-éthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque
20

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 15, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le méthanesulfonate de 7-phénylhept-2-ynyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 19

Acide [1 β ,2 α (5Z),3 β ,4 β]-7-[3-[2-(9-cyclopropyl-6-méthyl-4-nonynyloxy)éthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque
25

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 16, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le méthanesulfonate de 9-cyclopropyl-6-méthyl-non-4-ynyle, on
30 obtient le composé du titre.

Exemple 20

Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[4-(2-hexynyloxy)butyl]-7-oxa-
bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

A. Ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-
35 [3-(3-oxo)propyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire de la partie A de l'Exemple 15, mais en remplaçant l'ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]-

hept-2-yl]-5-hepténoïque par l'ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(2-oxo)éthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque, on obtient le composé du titre.

- 5 B. Ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(4-oxo)butyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire de la partie A de l'Exemple 15, mais en substituant l'aldéhyde de la partie
10 A ci-dessus à l'ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque, on obtient l'aldéhyde du titre B.

- C. Ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]-7-[3-(4-hydroxybutyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire de la partie B de l'Exemple 15, mais en substituant l'aldéhyde du titre B à l'ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(2-oxo)-éthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque, on obtient
20 l'alcool du titre C.

- D. Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[4-(2-hexynyloxy)-butyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en substituant l'alcool de la partie C ci-dessus
25 à l'alcool utilisé dans la partie A de l'Exemple 1, on obtient le composé du titre.

Exemple 21

Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[4-(8-cyclohexyl-5-octynyloxy)-butyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

30 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 20, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le méthanesulfonate de 8-cyclohexyl-oct-5-ynyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 22

35 Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[4-(7-phényl-2-heptynyloxy)-butyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 20, mais en remplaçant le 1-mésylate de hex-2-ynyle par le

méthanesulfonate de 7-phénylhept-2-ynyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 23

5 Ester méthylique de l'acide [1 β ,2 β (Z),3 α ,4 β]-7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

A. (1 β ,2 α ,3 α ,4 β)-cis-exo-2-Formyl-3-isopropoxy-carbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane

A une suspension de 11,4 g d'hydrure de lithium
10 et d'aluminium (300 mmoles, 1,6 éq) dans 400 ml de THF sec à 0°C, on a ajouté goutte à goutte une solution de 32 g d'(exo)hexahydro-4,7-époxyisobenzofurane-1,3-dione (cis-exo-aldéhyde), préparée comme décrit dans l'Exemple 1 du brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054 (190 mmoles) dans
15 400 ml de THF sec, en une heure. On a agité le mélange réactionnel à 25°C pendant 18 heures, on l'a refroidi à 0°C et on l'a stabilisé en lui ajoutant lentement une solution saturée de sulfate de sodium, puis on a filtré. On a lavé le solide avec trois fractions de 100 ml de chlorure de
20 méthylène. On a séché l'ensemble de la couche organique sur du sulfate de magnésium et on l'a concentrée pour obtenir 32 g de (1 β ,2 α ,3 α ,4 β)-cis-exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-diméthanol sous la forme d'un solide incolore.

A une solution de 10 g du diol ci-dessus (63,2
25 mmoles) dans 40 ml de THF sec à 0°C, on a ajouté, en agitant, 55 ml d'une solution à 12,5 % en poids de phosgène dans du toluène (63,2 mmoles, 1 éq), goutte à goutte en 30 minutes. On a ensuite fait barboter de l'argon dans le mélange réactionnel pendant 15 minutes. On a concentré le mélange
30 pour obtenir le (1 β ,2 α ,3 α ,4 β)-cis-exo-2-hydroxyméthyl-3-chlorocarbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane sous la forme d'une huile brute.

On a dissous cette huile dans 30 ml de chlorure de méthylène sec et on a refroidi la solution à - 50°C. On
35 a ensuite ajouté à la solution, goutte à goutte, une solution de 10 ml de pyridine dans 10 ml de chlorure de méthylène. On a agité le mélange pendant 10 minutes puis on l'a stabilisé avec de l'eau. On a ensuite extrait

complètement le mélange avec du chlorure de méthylène. On a séché l'extrait organique sur du sulfate de magnésium et on l'a concentré pour obtenir le carbonate de (1 β ,2 α ,3 α ,4 β)-cis-exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-diméthanol sous la forme d'un solide cristallin (10,7 g).

On a mis au reflux pendant 24 heures un mélange de 10,7 g du carbonate cyclique ci-dessus (58,1 mmol) dans 100 ml d'isopropanol. On a éliminé l'excès d'isopropanol sous pression réduite pour obtenir 14,4 g de (1 β ,2 α ,3 α ,4 β)-cis-exo-2-hydroxyméthyl-3-isopropoxyloxycarbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane sous la forme d'une huile visqueuse.

A une suspension agitée mécaniquement de 18,02 g de chlorochromate de pyridinium dans 112 ml de chlorure de méthylène sec, on a ajouté une solution de 12,02 g de (1 β ,2 α ,3 α ,4 β)-cis-exo-2-hydroxyméthyl-3-isopropoxyloxycarbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane dans 12 ml de chlorure de méthylène, en une seule fois. On a agité le mélange pendant 90 minutes à la température ambiante, puis on l'a dilué avec 120 ml d'éther. On a fait décanter le liquide surnageant et on a lavé le résidu caoutchouteux avec trois fractions de 70 ml d'éther. On a fait passer l'ensemble de la solution organique à travers un court tampon de "Florosil", et on a lavé le gâteau de filtration avec cinq fractions de 50 ml d'éther. On a concentré les filtrats sous vide pour obtenir 10,12 g (85 %) de (1 β ,2 α ,3 α ,4 β)-cis-exo-2-formyl-3-isopropoxyloxycarbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 15,0 MHz) δ 201,0, 154,0, 77,8, 77,1, 72,1, 65,8, 57,6, 47,3, 29,1, 28,8, 21,5.

B. (1 β ,2 β ,3 α ,4 β)-2-Formyl-3-isopropoxyloxycarbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane

On a refroidi dans un bain de glace, sous argon, une solution de 10,12 g de l'aldéhyde ci-dessus dans 170 ml de méthanol. A cette solution agitée on a ajouté 0,85 g de NaOCH_3 . Au bout de 15 minutes, on a retiré le bain de glace et on a laissé le mélange se réchauffer à la température ambiante pendant 2 heures. On a réduit de 50 %

le volume du mélange réactionnel, sous vide, puis on l'a versé dans 500 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On a extrait avec trois fractions de 200 ml d'éther. On a lavé l'ensemble des extraits étherés avec 200 ml de saumure, on les a séchés sur sulfate de magnésium, on les a filtrés, et on les a concentrés sous vide pour obtenir 10,4 g de produit brut humide. Par élimination azéotropique de l'eau avec du chlorure de méthylène, on a obtenu 6,19 g (61 %) du composé du titre sous la forme d'un mélange des carbonates d'isopropyle et de méthyle ; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 15,0 MHz) δ 199,4, 154,3, 79,1, 76,6, 71,9, 68,2, 59,1, 53,2, 43,3, 28,8, 26,0, 21,5.

C. (1 β ,2 β ,3 α ,4 β)-2-(2-Méthoxyéthényl)-3-isopropyl-oxycarbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane

A une bouillie agitée de 11,28 g de chlorure de méthoxyméthyltriphénylphosphonium à - 15°C, on a ajouté goutte à goutte 19,9 ml de KOt-amylate 1,42 M dans du toluène, en 10 minutes. On a agité le mélange réactionnel pendant 10 minutes puis on l'a placé dans un bain à 0°C. A la solution rouge bourgogne obtenue, on a ajouté goutte à goutte une solution de 5,69 g de l'aldéhyde du titre B dans 34 ml de THF, en 2 heures et 40 minutes. On a laissé le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'a agité pendant 16 heures. On a ensuite refroidi le mélange à - 15°C et on lui a ajouté lentement 11,4 ml d'acétaldéhyde. Après avoir agité pendant 30 minutes, on a versé le mélange dans 250 ml de chlorure d'ammonium à demi-saturé et on l'a extrait avec trois fractions de 250 ml d'éther. On a séché sur sulfate de magnésium l'ensemble des extraits étherés, on les a filtrés, et on les a concentrés sous vide pour obtenir le produit brut. On a fait subir à celui-ci une chromatographie sur 150 g de gel de silice en utilisant comme éluant du chlorure de méthylène à 1 % de méthanol, pour obtenir deux récoltes mixtes contenant le composé du titre C, 2,1 g et 4,2 g. On a trituré ces récoltes dans de l'hexane pour obtenir 1,62 g de l'énol éther du titre ; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 15,0 MHz) δ 149,0, 148,4, 104,3, 101,0, 80,4,

79,3, 78,6, 71,7, 69,0, 68,5, 56,1, 49,9, 44,7, 29,5, 24,3, 23,9, 21,6.

D. (1 β ,2 β ,3 α ,4 β)-2-(Formylméthyl-3-isopropyloxy-carbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane
 5
 A une solution agitée de 3,72 g de l'énol éther du titre C dans 75 ml de THF, on a ajouté 298 ml d'acide trifluoracétique à 20 %. Après l'avoir agitée à la température ambiante pendant 6 heures et demie, on a
 10 neutralisé le mélange réactionnel à pH = 7,0 avec du bicarbonate de sodium solide. On a chassé le THF sous vide et on a extrait la couche aqueuse avec trois fractions de 300 ml d'éther. On a séché sur sulfate de magnésium l'ensemble des extraits étherés, on les a filtrés, et on
 15 les a concentrés sous vide pour obtenir l'aldéhyde du titre D à l'état brut ; ¹³C RMN (CDCl₃, 15,0 MHz) δ 200,5, 154,3, 78,8, 78,5, 71,8, 68,8, 49,3, 45,2, 38,8, 29,1, 23,8, 21,5.

E. Acide [1 β ,2 β (Z),3 α ,4 β]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque
 20 A une bouillie agitée de 9,16 g de bromure de 4-(carboxybutyl)triphénylphosphonium dans 150 ml de toluène à - 15°C, on a ajouté goutte à goutte 26 ml de KOt-amylate 1,42 M dans du toluène. On a retiré le bain froid et, après avoir réchauffé à la température ambiante, on a ajouté
 25 1,56 ml supplémentaire de KOt-amylate 1,42 M dans du toluène. On a agité pendant une heure, puis on a ajouté lentement une solution de 3,78 g de l'aldéhyde du titre D à l'état brut ci-dessus dans 30 ml de toluène. On a agité ce mélange réactionnel pendant une nuit à la température ambiante, puis
 30 on l'a refroidi à 0°C et on a ajouté une solution de 5 ml de HOAc dans du toluène (5 ml). On a versé le mélange résultant dans 200 ml de chlorure d'ammonium saturé et 200 ml d'acétate d'éthyle. On a acidifié la couche aqueuse à pH = 3,5-4,0, et on l'a extraite avec trois fractions de
 35 200 ml d'acétate d'éthyle. On a séché l'ensemble des extraits dans l'acétate d'éthyle sur sulfate de magnésium, on les a filtrés, et on les a concentrés sous vide. On a trituré le résidu avec 150 ml d'éther isopropylique dans un bain

de glace pour obtenir un solide collant. On a fait décanter la solution et on l'a concentrée sous vide pour obtenir 4,5 g de l'acide du titre E à l'état brut.

- 5 F. Ester méthylique de l'acide [1 β ,2 β (Z),3 α ,4 β]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

A une solution de 4,5 g de l'acide du titre E à l'état brut dans 25 ml de méthanol, on a ajouté 2,25 g de
10 résine "Amberlyst 15" en poudre sèche. On a agité le mélange à la température ambiante pendant 3 jours et demi, puis on l'a dilué avec 26 ml d'éther et on l'a filtré sur un tampon de Celite. On a lavé le tampon de Celite à plusieurs reprises avec de l'éther. On a séché le filtrat sur sulfate
15 de magnésium, on l'a filtré et on l'a concentré sous vide pour obtenir 2,86 g de produit brut. Par chromatographie répétée de cette substance, on a obtenu 0,34 g de l'ester du titre I ; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 15,0 MHz) δ 173,9, 129,3, 128,5, 79,2, 78,9, 65,0, 52,5, 45,4, 33,2, 29,6, 28,6, 26,5, 24,5,
20 23,7 ; ainsi que de nombreuses fractions impures contenant de petites quantités de l'ester du titre.

- G. Acide [1 β ,2 β (Z),3 α ,4 β]-7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et
25 2, mais en remplaçant l'ester méthylique d'alcool de la partie A de l'Exemple 1 par l'ester méthylique d'alcool du titre F, on obtient le produit du titre.

Exemple 24

- Sel de tris(hydroxyméthyl)aminométhane de l'acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On traite une solution du composé formé dans l'Exemple 2, dans du méthanol, par une quantité équivalente de tris(hydroxyméthyl)aminométhane. On élimine le solvant
35 par évaporation pour obtenir le composé du titre.

Exemples 25 et 26

Acide [1 α ,2 β (6Z),3 β ,4 α]-7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-6-hepténoïque et acide 1 α ,2 α (6Z),3 β ,4 α]-7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-

2-yl]-6-hepténoïque

- A. Acide [1 α ,2 β (6Z),3 β ,4 α]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]hepténoïque et
- 5 B. Acide [1 α ,2 α (6Z),3 β ,4 α]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]hepténoïque
- On refroidit dans un bain de glace une bouillie de bromure de carboxypentyl triphénylphosphonium dans du THF, et on la traite goutte à goutte par du KOt-amylate
- 10 1,4 M dans du toluène. Une fois cette addition terminée, on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant 6 heures. A cette solution agitée on ajoute ensuite une solution du composé préparé comme décrit dans la partie A(b) de l'Exemple 1,
- 15 dans du THF, goutte à goutte en 30 minutes. On agite ensuite le mélange réactionnel pendant une nuit (15 heures). On refroidit le mélange dans un bain de glace et on le stabilise avec du HOAc. On élimine le solvant sous vide et on dissout le résidu résultant dans une solution saturée de chlorure
- 20 de sodium. On extrait celle-ci avec du chloroforme. On extrait ensuite les couches chloroformiques avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. On acidifie les extraits aqueux à pH environ 3,5 en leur ajoutant une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, puis on les extrait
- 25 avec plusieurs fractions de chloroforme. On concentre sous vide l'ensemble des extraits chloroformiques pour obtenir le produit brut. On estérifie l'acide brut avec un excès de diazométhane étheré à 0°C, puis on le purifie par chromatographie sur gel de silice pour obtenir les esters
- 30 du titre.
- C. Acide [1 α ,2 β (6Z),3 β ,4 α]-7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-6-hepténoïque
- En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, mais en substituant les esters des titres A et B à l'ester de
- 35 la partie A de l'Exemple 1, on obtient le composé du titre.

Exemple 27

Acide [1 α ,2 β (5Z),3 β ,4 α]-7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-octénoïque

A. (1 α ,2 β ,3 β ,4 α)-3-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo-
[2.2.1]hept-2-yl]propionaldéhyde

On refroidit à 0°C une bouillie de chlorure de
5 méthoxyméthyltriphénylphosphonium (1,09 kg, 3,18 moles) dans
du tétrahydrofurane séché sur tamis de Burdick et Jackson
(3 litres), puis on la traite goutte à goutte par du t-
amylate de potassium 1,4 M dans du toluène (1910 ml, 2,67
moles) en 20 minutes. On agite la solution rouge foncée
10 résultante à 0°C pendant une heure. On traite ensuite le
mélange lentement, en 5 minutes, par de l'hémiacétal solide
(B) préparé comme décrit dans l'Exemple 3 du brevet des
Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054 et dans la partie A(b)
de l'Exemple 1 (1,28 mole). La température s'élève
15 progressivement à 23°C. On agite le mélange énergiquement
à la température ambiante pendant 90 minutes. On refroidit
ensuite le mélange réactionnel à 0°C et on le traite lentement
par de l'acétaldéhyde (124 ml, 2,2 moles) en 10 minutes.
On dilue le mélange avec de l'eau (2500 ml) et on le traite
20 par de l'acide chlorhydrique à 10 % jusqu'à pH 7. On extrait
ensuite le mélange à l'éther (7 fois 2 litres). On sèche
l'ensemble des extraits étherés sur sulfate de magnésium,
on filtre, et on concentre les filtrats sous vide. On traite
le mélange résultant par 4 litres d'éther isopropylique et
25 on agite pendant une nuit. On refroidit le mélange à - 10°C
pendant 90 minutes puis on le filtre. On lave complètement
les solides avec de l'éther isopropylique. On concentre le
filtrat sous vide jusqu'à obtenir un résidu huileux. On
traite ce résidu huileux avec de l'eau (4000 ml) et on l'agite
30 énergiquement pendant 2 heures. On fait décanter la couche
aqueuse et on traite le résidu huileux encore deux fois avec
de l'eau (2 fois 1 litre). Après le troisième lavage, le
résidu se solidifie, et on le filtre. On concentre sous vide,
jusqu'à 3,5 litres, l'ensemble des produits de trituration
35 aqueux. On filtre le mélange trouble sur une couche de Celite.
On concentre à nouveau le filtrat à un volume de 2,3 litres.
On refroidit la solution trouble dans un bain de glace et
on la traite lentement par 683 ml d'acide chlorhydrique

concentré. On agite ensuite le mélange à la température ambiante pendant 3 heures. Au bout de ce temps, on neutralise la solution en lui ajoutant lentement 720 g de bicarbonate de sodium solide. On filtre le mélange sur une couche de Celite puis on l'extrait avec 4 fois 2 litres d'hexane puis avec 10 fois 2 litres d'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de magnésium l'ensemble des extraits dans l'acétate d'éthyle et on les concentre sous vide. On triture le résidu solide avec 1 litre d'hexane, on filtre, et on sèche sous vide pour obtenir le composé voulu (hémiacétal C de la séquence réactionnelle F). On répète le mode opératoire de Wittig ci-dessus sur l'hémiacétal C utilisé à la place de l'hémiacétal B pour former l'aldéhyde du titre.

15 B. Ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (5Z),3 β ,4 α]-8-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]octénoïque

En suivant le mode opératoire de la partie A de l'Exemple 1, mais en substituant l'aldéhyde du titre A ci-dessus au composé de la partie A(b) de l'Exemple 1, on obtient le composé du titre.

C. Acide [1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-8-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]octénoïque

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, mais en substituant l'ester du titre B à l'ester de la partie A de l'Exemple 1, on obtient le composé du titre.

Exemples 28 et 29

Acide [1 α ,2 β (2E),3 β ,4 α]-7-[3-(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]hepténoïque et

30 Acide [1 α ,2 β (2Z),3 β ,4 α]-7-[3-(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]hepténoïque

A. [1 α ,2 β ,3 β ,4 α]-5-[3-(Hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]pentanal

En suivant le mode opératoire de la partie A de l'Exemple 27, mais en substituant le (1 α ,2 β ,3 β ,4 α)-3-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-propionaldéhyde à l'hémiacétal B (voir la séquence réactionnelle D ou F), on obtient le (1 α ,2 β ,3 β ,4 α)-4-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]butanal. Ensuite, en répétant le

mode opératoire de la partie A de l'Exemple 27 sur le
(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)-4-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-
2-yl]butanal, on obtient l'aldéhyde du titre A.

5 B. Ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (2E),3 β ,4 α]-7-
[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-
yl]hepténoïque et

C. Ester méthylique de l'acide [1 α ,2 β (2Z),3 β ,4 α]-7-
[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-
10 yl]hepténoïque

A une solution agitée de l'aldéhyde du titre A
dans du méthanol, on ajoute du carbométhoxyméthylène tri-
phénylphosphorane. On agite la solution résultante sous argon
à la température ambiante pendant 24 heures. On chasse ensuite
15 le solvant sous vide et on triture avec de l'éther l'huile
visqueuse résultante. On sépare par filtration l'oxyde de
triphénylphosphine qui précipite, et on concentre le filtrat
sous vide pour obtenir un mélange des esters (E) et (Z).
On effectue une purification par chromatographie pour obtenir
20 les esters du titre à l'état pur.

D. Acide [1 α ,2 β (2E),3 β ,4 α]-7-[3-(2-hexynyloxy)
méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]hepténoïque
et

25 Acide [1 α ,2 β (2Z),3 β ,4 α]-7-[3-(2-hexynyloxy)-
méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]hepténoïque

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, mais
en substituant les esters des titres B et C à l'ester de
la partie A de l'Exemple 1, on obtient les composés du titre.

Exemple 30

30 Ester 2-hexynylique de l'acide [1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]-7-[3-[1-
(2-hexynyloxy)éthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-
hepténoïque

A. Ester méthylique de l'acide [1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]-7-
[3-[1-(hydroxy)éthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-
35 yl]5-hepténoïque

A une solution agitée de 1,31 g (4,91 mmoles)
d'ester méthylique d'acide [1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]-7-(3-formyl-7-
oxabicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-yl]-5-hepténoïque, préparé comme
décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054,

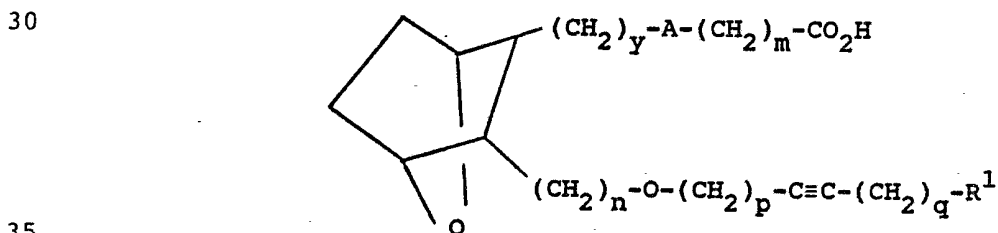
à - 78°C sous atmosphère d'argon, on a ajouté 1,64 ml de CH_3MgBr 3 M, goutte à goutte en 10 minutes. On a agité le mélange réactionnel pendant 5 minutes et on a retiré le bain d'acétone et de glace sèche. On a agité le mélange réactionnel pendant encore 12 minutes et on l'a stabilisé avec 1 ml de méthanol. On a ensuite versé le mélange réactionnel dans 20 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, et on l'a dilué avec une solution de 40 ml d'eau et de 40 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On a extrait la couche aqueuse avec trois fois 100 ml d'éther. On a séché sur sulfate de magnésium l'ensemble des extraits étherés, on les a filtrés et on les a concentrés sous vide pour obtenir 1,58 g de l'ester d'alcool méthylique du titre, que l'on a utilisé tel quel sans autre purification. CCM : gel de silice, 4 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $R_f = 0,25$, iode.

B. Ester 2-hexynylique de l'acide [1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]-7-[3-[1-(2-hexynyloxy)éthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en substituant l'alcool de la partie A ci-dessus à l'alcool de la partie A de l'Exemple 1, on obtient le composé du titre.

Exemples 31 à 45

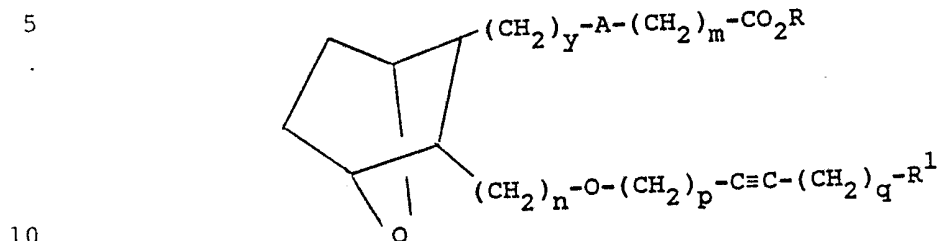
En suivant le mode opératoire décrit dans l'exposé ci-dessus et dans les Exemples d'application, on peut préparer les composés supplémentaires suivants, y compris tous leurs isomères.



Ex.No.	Y	A	m	n	p	q	R ¹
31.	1	(CH ₂) ₂	1	1	2	0	C ₅ H ₁₁
32.	2	CH=CH	2	2	4	2	C ₂ H ₅
33.	3	(CH ₂) ₂	3	4	6	0	C ₆ H ₅
34.	4	CH=CH	0	3	8	4	C ₆ H ₅ CH ₂ ⁻
35.	0	(CH ₂) ₂	8	2	10	0	
36.	1	CH=CH	7	1	12	5	 CH ₂ ⁻
37.	2	(CH ₂) ₂	6	3	7	3	C ₆ H ₁₃
38.	3	CH=CH	5	4	5	1	C ₂ H ₅
39.	4	(CH ₂) ₂	0	1	3	4	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ ⁻
40.	0	CH=CH	2	1	1	2	CH ₃
41.	4	CH=CH	3	2	1	3	CH ₃
42.	3	(CH ₂) ₂	4	3	2	2	
43.	2	(CH ₂) ₂	0	4	2	0	C ₆ H ₅
44.	1	(CH ₂) ₂	2	2	3	2	C ₂ H ₅
45.	1	(CH ₂) ₂	2	3	3	3	C ₆ H ₅ CH ₂

REVENDECATIONS

1. Composé ayant pour formule développée



y compris tous ses stéréo-isomères, formule dans laquelle

A est $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-(\text{CH}_2)_2-$;

y est un nombre de 0 à 4 ; m est un nombre de 1
15 à 8 ; n est un nombre de 1 à 4 ; p est un nombre de 1 à 12 ;
q est un nombre de 0 à 5 ;

R est un atome d'hydrogène, un radical alkyle
inférieur, un atome de métal alcalin ou un radical tris-
(hydroxyméthyl)aminométhane ; et R^1 est un atome d'hydrogène
20 ou un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle, cycloalkyle
ou cycloalkylalkyle.

2. Composé selon la revendication 1, dans la
formule duquel A est $-\text{CH}=\text{CH}-$.

3. Composé selon la revendication 1, dans la
25 formule duquel R est un atome d'hydrogène.

4. Composé selon la revendication 1, dans la
formule duquel n est égal à 1.

5. Composé selon la revendication 1, dans la
formule duquel n est égal à 2, 3 ou 4.

30 6. Composé selon la revendication 1, dans la
formule duquel p est égal à 1 et $(\text{CH}_2)_q\text{-R}^1$ représente un
radical alkyle inférieur.

7. Composé selon la revendication 1, dans la
formule duquel A est $-\text{CH}=\text{CH}-$, y est égal à 1, m est un nombre
35 de 2 à 4, n est égal à 1 ou 2, p est égal à 1 ou 2, q est
égal à 1 ou 2, R est un atome d'hydrogène, et R^1 est un
radical alkyle inférieur ou cycloalkyle.

8. Composé selon la revendication 1, dans la
formule duquel A est $-\text{CH}=\text{CH}-$, m est égal à 3, n est égal à

l, p est égal à 1, q est égal à 1, R est un atome d'hydrogène ou un radical 2-hexynyle, et R^1 est un radical alkyle inférieur.

5 9. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide $[1\alpha, 2\beta(Z), 3\beta, 4\alpha]$ -7-[3-[(2-hexynyloxy)méthyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque ou son ester 2-hexynylique, y compris tous leurs stéréo-isomères.

10 10. Composition à action thérapeutique, en particulier à action anti-inflammatoire, analgésique ou cardiovasculaire, caractérisée en ce que son principe actif est un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.