

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

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

2 468 607

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

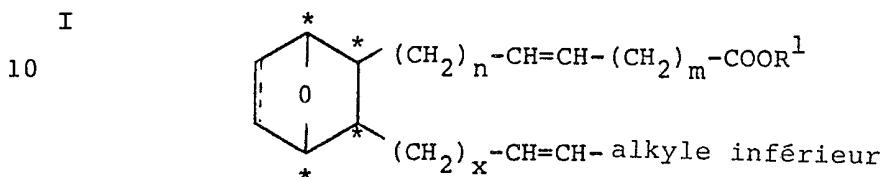
(21) **N° 80 23243**

-
- (54) Analogues de 7-oxabicycloheptane et 7-oxabicycloheptène prostaglandines, utiles comme agents cardiovasculaires.
- (51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 493/08; A 61 K 31/335.
- (22) Date de dépôt..... 30 octobre 1980.
- (33) (32) (31) Priorité revendiquée : EUA, 1^{er} novembre 1979, n° 90.226.
- (41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.
- (71) Déposant : E. R. SQUIBB & SONS, INC., société constituée sous les lois de l'Etat de Delaware, résidant aux EUA.
- (72) Invention de : Peter W. Sprague.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Cabinet William J. Rezac,
49, av. Franklin-D.-Roosevelt, 75008 Paris.
-

1

Analogues de 7-oxabicycloheptane et 7-oxabicycloheptène prostaglandines, utiles comme agents cardiovasculaires

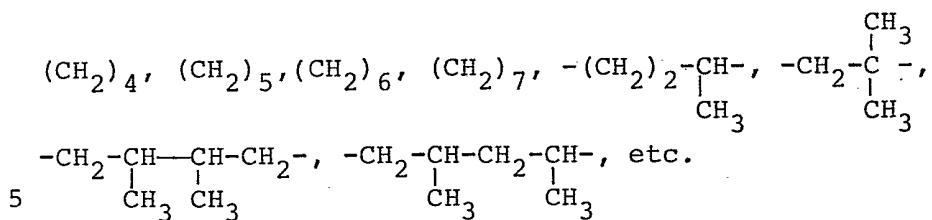
La présente invention concerne un groupe de composés du type PGH₂ et d'intermédiaires de ces composés, 5 qui sont des agents cardiovasculaires utilisables, par exemple, pour le traitement de thrombopathies. Ces composés ont pour formule développée :



15 dans laquelle R¹ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, n vaut de 0 à 4, m vaut de 0 à 4 et x vaut de 0 à 8. Les composés selon l'invention possèdent des centres d'asymétrie comme indiqué par les astérisques de la formule I. Les diverses formes stéréoisomères entrent dans le champ
20 d'application de l'invention.

Le terme "alkyle inférieur" tel qu'il est utilisé ici comprend des radicaux à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à huit atomes de carbone, de préférence de un à quatre atomes de carbone, par exemple les radicaux méthyle, éthyle, 25 propyle, isopropyle, butyle, tert-butyle, isobutyle, pentyle, hexyle, isohexyle, heptyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 2,2,4-triméthylpentyle, etc., ainsi que ces mêmes radicaux substitués par un atome d'halogène tel que le fluor, le brome, le chlore ou l'iode, ou bien par un radical trifluorométhyle 30 ou phényle.

Les termes " $(CH_2)_n$, $(CH_2)_m$ et $(CH_2)_x$ " correspondent chacun à une simple liaison ou à un radical à chaîne droite ou ramifiée ayant de un à quatre atomes de carbone dans la chaîne normale dans le cas de $(CH_2)_n$ et $(CH_2)_m$, et de un à huit atomes de carbone dans la chaîne normale dans le cas de $(CH_2)_x$, et contiennent éventuellement un ou plusieurs substituants alkyle inférieur. Des exemples de groupements $(CH_2)_n$, $(CH_2)_m$ ou $(CH_2)_x$ comprennent CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$,

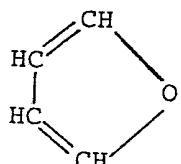


La suite de réactions décrite ci-dessous donne une série de dérivés 7-oxabicycloheptane et 7-oxabicycloheptène du type PGH₂.

Non seulement on peut obtenir des membres du groupe 10 à partir d'autres membres qui sont donc utiles comme intermédiaires, mais ces derniers ont également par eux-mêmes une activité physiologique.

Ainsi, quand on fait réagir l'anhydride maléique avec un furanne éventuellement substitué, ayant pour formule :

15 II

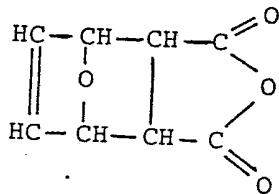


20

par exemple en solution dans l'éther à la température ambiante, on obtient un composé ayant pour formule :

III

25

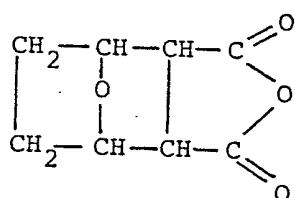


30

La réduction du composé de formule III, par voie catalytique par exemple, en présence de palladium sur charbon par exemple, donne un produit réduit ayant pour formule :

IV

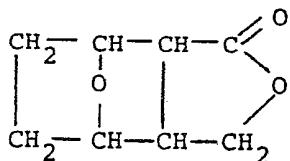
35



On peut ensuite transformer le composé de formule IV en un composé ayant pour formule :

V

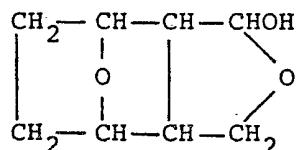
5



par exemple par réduction dans le tétrahydrofurane à l'aide
10 d'un borohydrure comme le borohydrure de sodium ou le boro-
hydrure de zinc.

Le traitement du composé de formule V par l'hydrure
de diisobutylaluminium ou le diisobutylborane donne un
composé ayant pour formule :

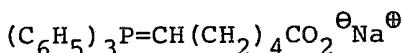
15 VI



20

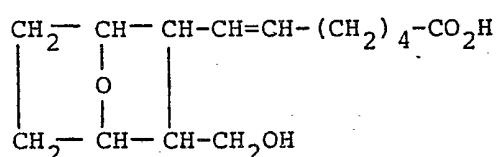
Pour former les composés de formule I dans lesquels
 $(\text{CH}_2)_n$ correspond à une simple liaison (et $(\text{CH}_2)_m$ est
 $(\text{CH}_2)_4$), on fait subir au composé de formule VI une réaction
de Wittig, en le faisant réagir par exemple avec un composé
25 d'acide triphényl phosphonique ayant la structure :

VII



pour former un composé de formule :

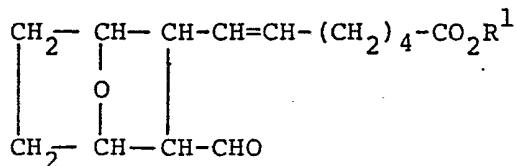
30 VIII



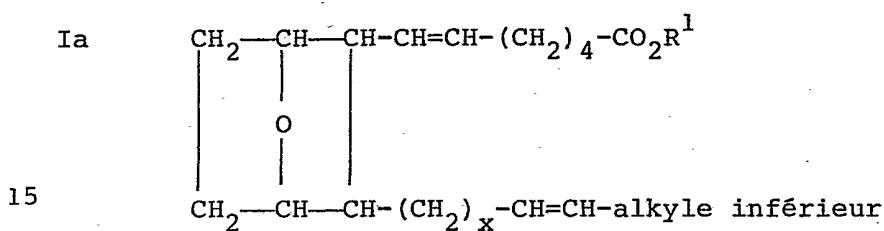
35

Après estérification, on oxyde le groupement
hydroxyméthyle du composé de formule VIII, par exemple à
l'aide de trioxyde de chrome dans la pyridine, pour obtenir
l'aldéhyde ayant pour formule :

IX

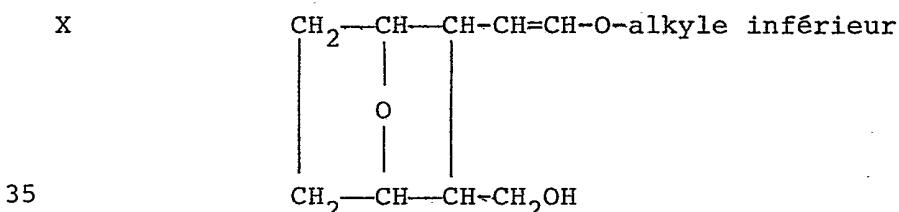


La chaîne latérale $(\text{CH}_2)_x-\text{CH}=\text{CH}$ -alkyle inférieur est alors
prête à être ajoutée au composé de formule IX d'une manière
décrite ci-après pour former les composés de formule Ia selon
10 l'invention :



Pour former les composés de formule I dans lesquels
 $(\text{CH}_2)_n$ est autre qu'une simple liaison, par exemple dans
lesquels $(\text{CH}_2)_n$ est CH_2 et $(\text{CH}_2)_m$ est $(\text{CH}_2)_3$, on fait subir
20 au composé de formule VI une réaction de Wittig, en le faisant
réagir par exemple avec un halogénure d'(alcoxyméthyl)-
triphenylphosphonium comme le chlorure de (méthoxyméthyl)-
triphenylphosphonium, en présence d'un alkylamide de métal
alcalin comme le diisopropylamide de lithium, d'un alkyl-
25 lithium comme le n-butyl lithium, dans un milieu organique
inerte comme le toluène, le tétrahydrofurane ou un milieu
similaire, à une température comprise entre -10° et 25°C
environ.

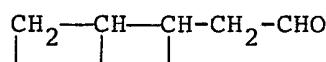
Cette réaction donne un composé ayant pour
30 formule :



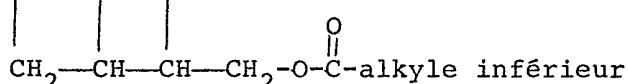
On acylique ce produit de formule X, par exemple à
l'aide d'un halogénure d'acylpypyridinium comme le chlorure de

N-acétylpyridinium, en présence d'un accepteur d'acide comme la pyridine, puis on l'oxyde à l'aide d'un agent oxydant comme l'acétate mercurique dans un milieu organique comme le tétrahydrofurane, puis on élimine le métal fixé, à l'aide 5 d'un agent réducteur comme l'iodure de potassium, pour obtenir un produit ayant pour formule :

XI

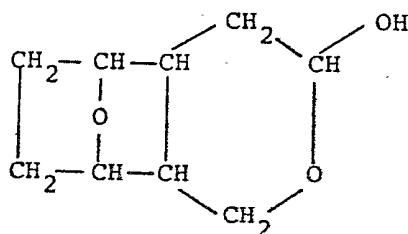


10



Ou bien, on traite le produit de formule X par un acide comme l'acide formique ou l'acide trifluoracétique pour 15 obtenir un produit ayant pour formule :

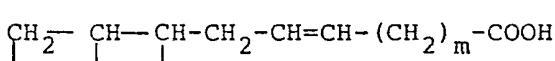
XII



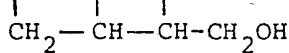
20

On fait subir à ces produits de formule XI ou XII une réaction de Wittig, en les faisant réagir par exemple 25 avec un halogénure de carboxyalkyl triphénylphosphonium, pour obtenir un produit ayant pour formule :

XIII



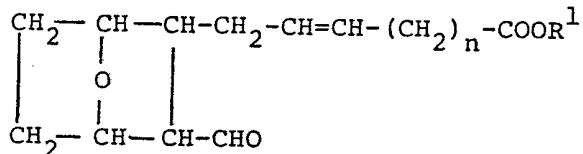
30



En estérifiant le produit de formule XIII, par exemple à l'aide d'un diazoalcane comme le diazométhane, dans un solvant organique inert comme l'éther, ou bien à 35 l'aide d'un diazoalcane substitué comme le diphenyldiazo-méthane, on obtient l'ester alkylique inférieur ou l'ester alkylique inférieur substitué de ce composé (c'est-à-dire un composé dans lequel R¹ est un radical alkyle inférieur).

On oxyde ensuite le groupement hydroxyméthyle qui occupe la position 3 de cet ester, par exemple à l'aide de trioxyde de chrome dans la pyridine, pour obtenir l'aldéhyde ayant pour formule :

5 XIV

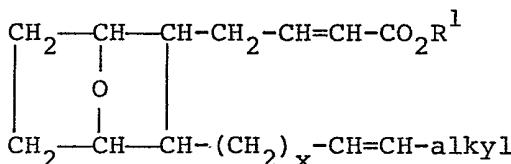


10

dans laquelle R^1 est un radical alkyle inférieur.

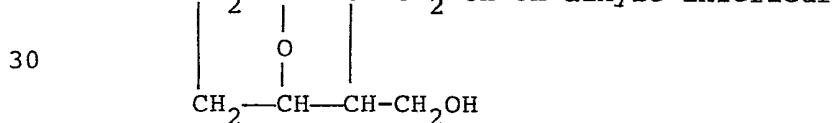
La chaîne latérale $(\text{CH}_2)_x-\text{CH}=\text{CH-alkyle inférieur}$ est alors prête à être ajoutée, d'une manière qui sera décrite ci-après, pour former des composés de formule Ib 15 selon l'invention :

Ib



Dans le cas où $(\text{CH}_2)_n$ est $(\text{CH}_2)_2$ dans les composés de formule I selon l'invention et où $(\text{CH}_2)_m$ est $(\text{CH}_2)_2$, on peut faire réagir les produits de formule XI ou XII avec un 25 halogénure d'alcoxy méthyl triphényl phosphonium $((\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P=CHO-alkyle inférieur})$, dans les conditions d'une réaction de Wittig, pour former un composé de formule :

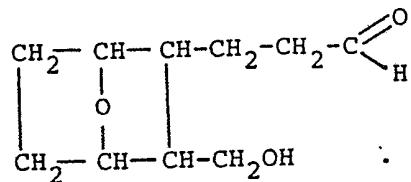
XIIIa



que l'on traite ensuite par un acide comme l'acide formique, pour obtenir l'aldéhyde correspondant, de formule :

XIVe

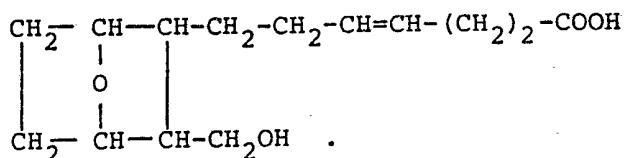
5



On fait ensuite subir au composé de formule XIVe une réaction de Wittig en le faisant réagir avec un acide triphényl phosphonique de formule $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ pour former un composé de formule :

XV

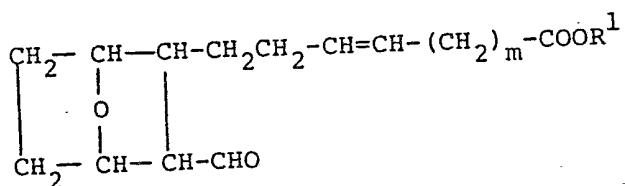
15



Après estérification et oxydation comme décrit ci-dessus pour la préparation de l'aldéhyde de formule XIV, on forme le composé de formule :

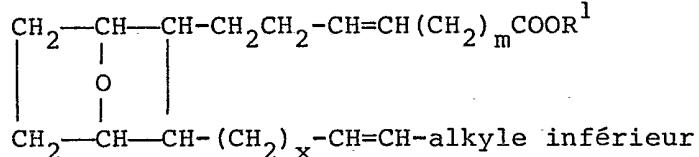
20 XVI

25



Ic

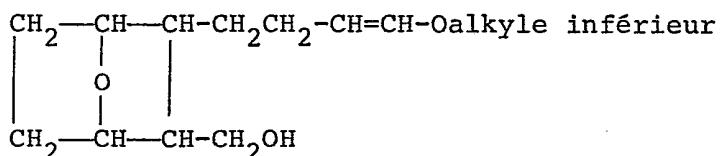
30



Dans le cas où $(\text{CH}_2)_n$ est $(\text{CH}_2)_3$ dans les composés de formule I selon l'invention et où $(\text{CH}_2)_m$ est $-\text{CH}_2-$, on peut faire réagir le produit de formule XIV avec un halogénure d'alcoxy méthyl triphényl phosphonium $((\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHOalkyle inférieur})$, dans les conditions d'une

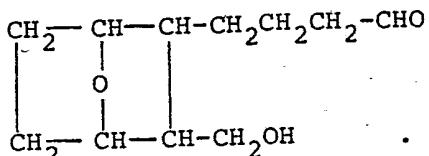
réaction de Wittig, pour former un composé de formule :

XIVa



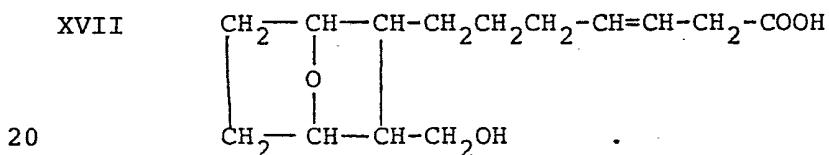
que l'on traite ensuite par un acide, comme l'acide formique, pour obtenir l'aldéhyde correspondant de formule :

XIVb



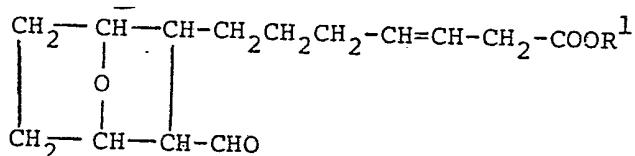
On peut faire réagir le composé de formule XIVb avec un acide 15 triphényl phosphonique de formule $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)\text{COOH}$ pour former un composé de formule :

XVII



Ici encore, comme dans le cas de la préparation des composés de formule Ic, après estérification et oxydation du composé de formule XVII en l'aldéhyde correspondant de 25 formule :

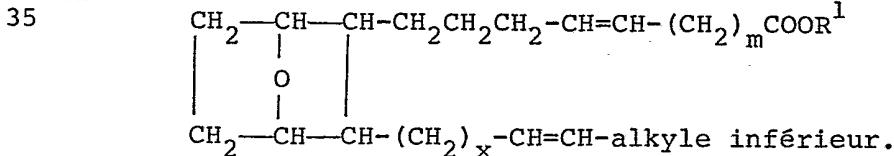
XIX



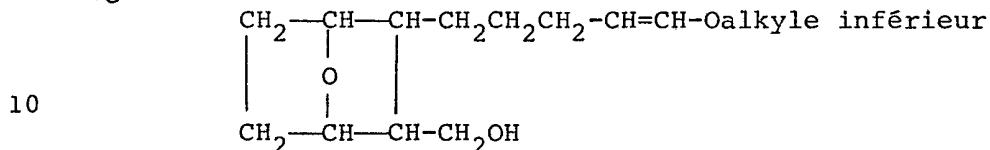
30

on remplace le groupement aldéhyde par la chaîne latérale $(\text{CH}_2)_x-\text{CH}=\text{CH-alkyle inférieur}$ pour former des composés de formule Id selon l'invention :

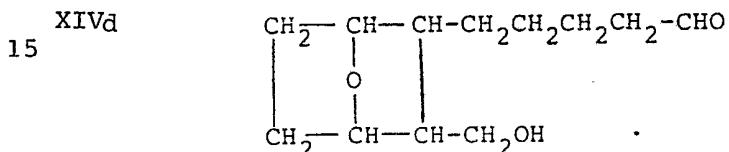
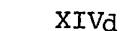
Id



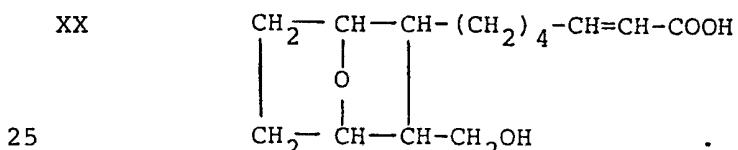
Dans le cas où $(\text{CH}_2)_n$ est $(\text{CH}_2)_4$ dans les composés de formule I selon l'invention et où $(\text{CH}_2)_m$ est une simple liaison, on peut faire réagir le produit de formule XIVb avec un halogénure d'alcoxy méthyl triphényl phosphonium de 5 formule $((\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHOalkyle inférieur})$, dans les conditions d'une réaction de Wittig, pour former un composé de formule :



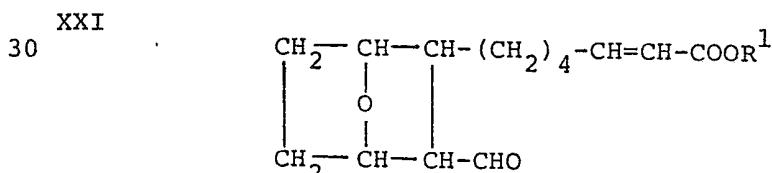
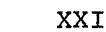
que l'on traite ensuite par un acide comme l'acide formique, pour obtenir l'aldéhyde correspondant de formule :



On peut faire réagir le composé de formule XIVd avec un acide 20 triphényl phosphonique de formule $((C_6H_5)_3P=CHCOOH)$ pour former un composé de formule :

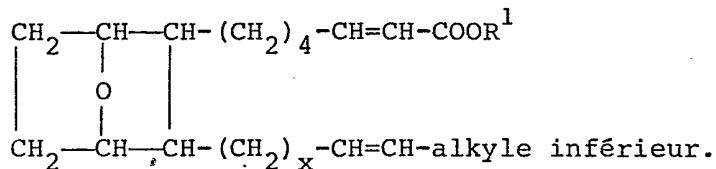


Après estérification et oxydation en l'aldéhyde de formule :



35 on remplace le groupement aldéhyde par la chaîne latérale $(CH_2)_x-CH=CH$ -alkyle inférieur pour former des composés de formule Ie selon l'invention :

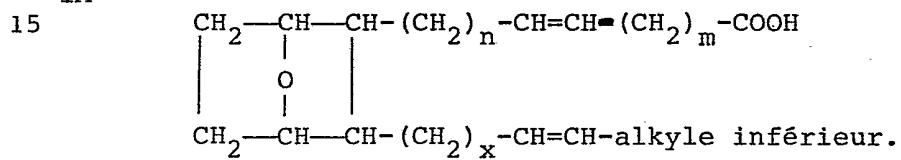
Ie



5

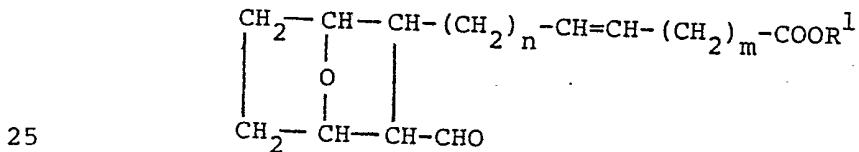
On se rendra compte que, dans les formules Ia, Ib, Ic, Id et Ie des composés selon l'invention, la somme de n et m est toujours égale à 4. En outre, lorsque R¹ est un radical alkyle inférieur, les composés de formules Ia à Ie peuvent être transformés, par traitement avec une base, telle que l'hydroxyde de lithium, puis neutralisation à l'aide d'un acide, tel que l'acide chlorhydrique dilué, en un acide libre de formule :

IA



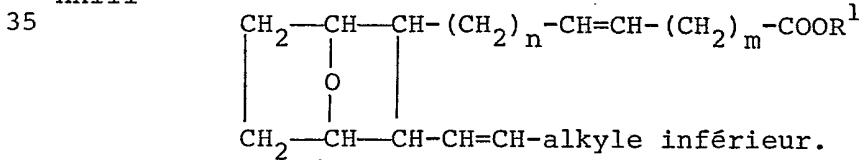
On peut fixer la chaîne latérale -(CH₂)_x-CH=CH-alkyle inférieur à l'aldéhyde de formule :

XXII



pour former les composés de formule I selon l'invention. Par exemple, dans le cas où (CH₂)_x est une simple liaison, on peut former de tels composés en faisant réagir le composé de formule XXII avec un composé triphényl phosphonique de formule (C₆H₅)₃P=CH(CH₂)_xCH₃, dans les conditions d'une réaction de Wittig telles qu'elles sont décrites ci-dessus, pour former un composé de formule :

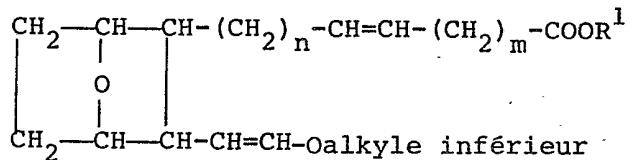
XXIII



Pour former des composés de formule I dans lesquels $(CH_2)_x$ est autre qu'une simple liaison, par exemple dans le cas où $(CH_2)_x$ est $-CH_2-$, on fait réagir l'aldéhyde de formule XXII avec un halogénure d'alcoxy méthyl triphényl 5 phosphonium de formule $((C_6H_5)_3P=CHOalkyle inférieur)$, dans les conditions d'une réaction de Wittig, pour former un composé de formule :

XXIV

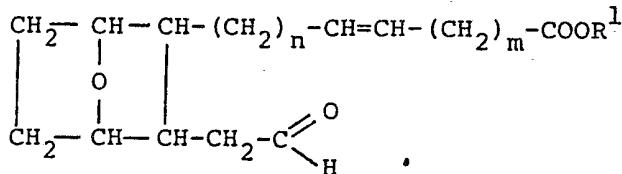
10



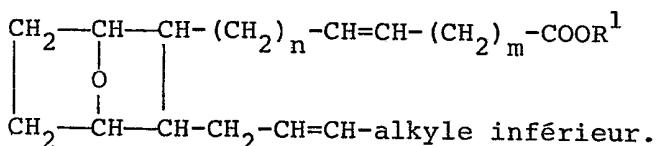
que l'on traite ensuite par un acide comme l'acide formique pour obtenir l'aldéhyde correspondant de formule :

15 XXV

20



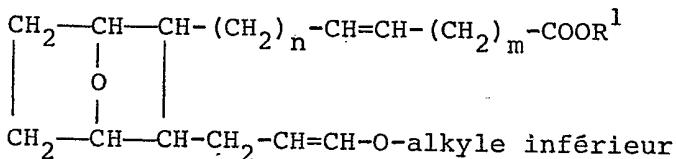
25 If



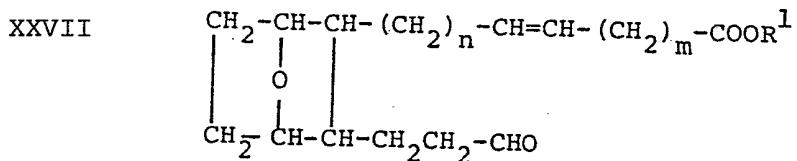
30

Pour former des composés de formule I dans lesquels $(CH_2)_x$ est CH_2CH_2 , on fait réagir l'aldéhyde XXV avec le composé triphényl phosphonique de formule $(C_6H_5)_3P=CHOalkyle inférieur$ pour former un composé de formule :

35 XXVI



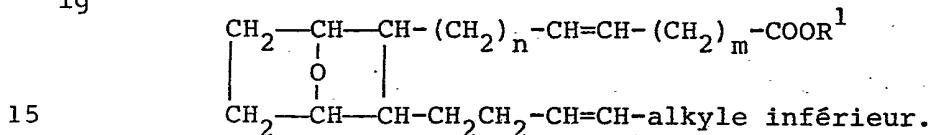
que l'on hydrolyse ensuite en l'aldéhyde correspondant de formule :



On fait ensuite réagir l'aldéhyde XXVII avec le composé triphényl phosphonique de formule

$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{x-2}\text{CH}_3$ pour former des composés de formule Ig selon l'invention :

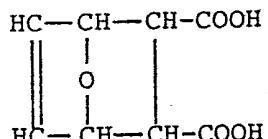
Ig



On se rendra compte également que la valeur de x dans $(\text{CH}_2)_x$ dans les composés de formule I dépendra du nombre de moles de composé alcoxy méthyl triphényl phosphonique 20 que l'on fait réagir avec l'aldéhyde approprié (contenant $(\text{CH}_2)_y$, et du nombre d'unités CH_2 présentes dans le composé triphényl phosphonique de formule $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{CH}_3$ que l'on fait réagir avec l'aldéhyde approprié contenant $(\text{CH}_2)_{y+1}$.

Si, au lieu de faire réagir le furanne éventuellement substitué de formule II avec l'anhydride maléique, on le fait réagir avec l'acide maléique, par exemple dans l'eau à la température ambiante, on obtient le produit insaturé de formule :

XXVIII

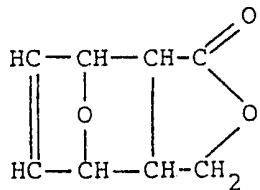


On transforme ensuite ce produit, en le faisant réagir avec un anhydride d'acide tel que l'anhydride de l'acide trifluoracétique, puis en le traitant par un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium, en l'analogue

à double liaison 5,6 d'un composé de formule V ci-dessus,
c'est-à-dire en un composé ayant pour formule :

Va

5



10 En partant de ce composé au lieu de partir du composé de formule V, et en suivant les mêmes étapes que celles décrites ci-dessus en ce qui concerne ce dernier composé et ses successeurs, on obtient des composés correspondant à ceux des formules VI à XXVII incluses mais
15 comportant une double liaison en position 5,6 .

De plus, on peut réduire le composé de formule Va, par exemple à l'aide d'hydrogène en présence de palladium sur charbon, pour obtenir un composé de formule V, et traiter cet intermédiaire comme décrit ci-dessus.

20 Les symboles, dans les formules précédentes et dans l'ensemble du présent mémoire descriptif, ont les significations définies ci-dessus. Les radicaux alkyle inférieur et alkylène inférieur sont des radicaux hydrocarbonés aliphatiques à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à sept atomes de carbone, par exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tert-butyle, amyle, etc. On préfère les radicaux en C_1-C_4 et tout particulièrement les radicaux en C_3-C_4 .

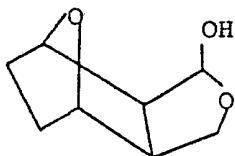
Les composés préférés sont les composés de formule
30 I dans lesquels R^1 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, en particulier un radical alkyle en C_1-C_4 et plus particulièrement le radical méthyle, n est égal à 1, m est égal à 3, x est égal à 0, et le radical alkyle inférieur a trois ou quatre atomes de carbone en chaîne linéaire. Les
35 composés sans la double liaison facultative sont préférés à ceux qui comportent la double liaison. Les produits des exemples constituent des formes de réalisation préférées en même temps qu'ils donnent des détails expérimentaux

supplémentaires et qu'ils servent de modèles pour des membres supplémentaires du même groupe.

Ainsi, quand on réalise la première suite de réactions décrite ci-dessus, c'est-à-dire que l'on fait 5 réagir l'anhydride maléique avec un furanne de formule II, on obtient des composés dans lesquels les deux chaînes latérales, c'est-à-dire les restes qui sont fixés aux positions 2 et 3 sur le système cyclique 7-oxabicyclo-[2.2.1]heptane, sont en configuration cis par rapport au 10 pont 7-oxa.

On peut représenter ces composés en utilisant la méthode commune de figuration d'une structure stérique, de la façon suivante pour un composé de formule VI, par exemple :

15 XXIX

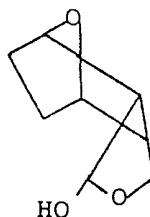


20

le cycle de droite étant dans la position exo. Toutes les paires de stéréoisomères peuvent être dédoublées par des techniques classiques, par exemple par chromatographie sur gel de silice.

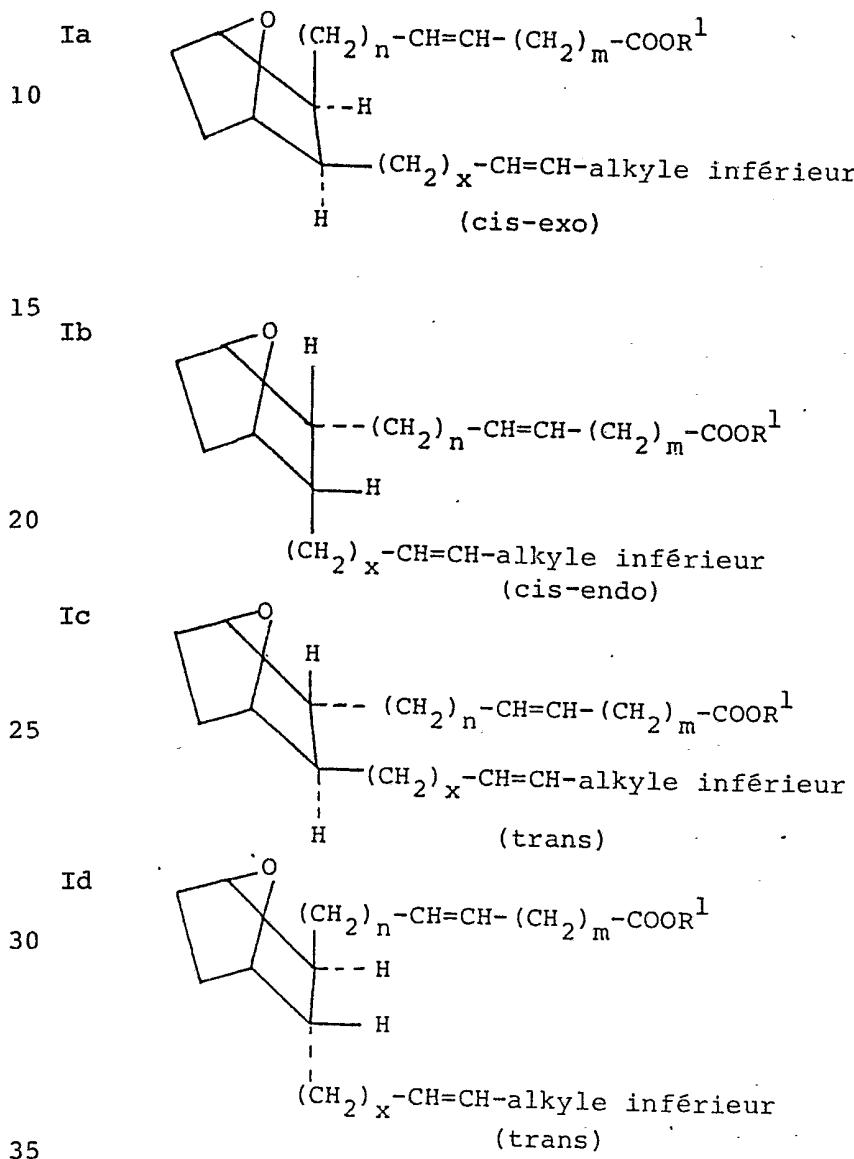
25 En revanche, quand on utilise les modes opératoires modifiés qui sont décrits ci-dessus, par exemple quand on fait réagir un furanne avec l'acide maléique et que l'on réduit facultativement la double liaison, on obtient des composés stéréoisomères et des composés dérivés dont le 30 cycle lactone est dans la position endo, comme représenté graphiquement pour un composé de formule XXIX :

XXIXa



35

On peut obtenir divers stéréoisomères des composés de formule I selon l'invention en utilisant les produits de départ correspondants qui sont décrits dans le brevet U.S. N° 4.143.054 et en utilisant les conditions de réaction qui sont décrites ci-dessus ; des exemples de tels stéréoisomères sont donnés ci-dessous.



Des détails expérimentaux supplémentaires se trouvent dans les exemples qui représentent des formes de

réalisation préférées.

Les composés selon l'invention sont des agents cardiovasculaires utilisables comme inhibiteurs de l'agrégation des plaquettes, induite par l'acide arachidonique, par exemple pour le traitement des thrombopathies, par exemple des thromboses coronaires ou cérébrales. Ce sont également des inhibiteurs sélectifs de la synthétase du thromboxane A₂, ayant par exemple un effet vasodilatateur pour le traitement de l'ischémie myocardique, par exemple de l'angine de poitrine. On peut les administrer par voie orale ou parentérale à diverses espèces de mammifères connues pour être sujettes à ces maladies, par exemple aux chats, aux chiens, etc., dans une quantité efficace comprise dans la posologie d'environ 1 à 100 mg/kg, de préférence d'environ 1 à 50 mg/kg, et plus particulièrement d'environ 2 à 25 mg/kg, en une dose unique ou en deux à quatre doses quotidiennes fractionnées.

On peut utiliser le principe actif dans une composition, par exemple 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 composés de formule I. On peut les formuler d'une manière classique avec un véhicule ou porteur, un excipient, un liant, un conservateur, un stabilisateur, un agent de flaveur, etc, physiologiquement acceptables, comme l'exige la pratique pharmaceutique reconnue. De plus, comme indiqué dans l'exposé précédent, certains membres servent en outre d'intermédiaires de préparation pour d'autres membres du groupe.

Les exemples suivants servent à illustrer l'invention. Toutes les températures sont exprimées en degrés Celsius.

EXEMPLE 1

A. (Exo)hexahydro-4,7-époxyisobenzofuranne-1,3-dione

On hydrogène dans un hydrogénéateur atmosphérique un mélange contenant 30,0 g (0,18 mole) d'anhydride 7-oxabicyclo[2.2.1]-5-heptène-2,3-dicarboxylique [Ber. 62, 554

(1929) ; Ann. 460, 98 (1928)], 1,5 g de palladium à 5 % sur charbon et 1,5 l d'acétate d'éthyle. On arrête la réaction après absorption de 4,518 l d'hydrogène. On filtre le catalyseur du mélange réactionnel et on chasse le solvant sous vide pour obtenir 29,8 g d'(exo)hexahydro-4,7-époxy-isobenzofurane-1,3-dione, p.f. 112-114°.

B. (Exo)hexahydro-4,7-époxyisobenzofurann -1(3H)-one

A une suspension de 6,7 g (0,18 mole) de borohydrure de sodium dans 50 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute une solution de 29,8 g (0,18 mole) d'(exo)hexahydro-4,7-époxy-isobenzofurane-1,3-dione dans 500 ml de tétrahydrofurane sec, en 10 minutes, en agitant et en refroidissant dans un bain de glace. On agite le mélange résultant sous azote pendant cinq heures puis on chasse le solvant sous vide. On traite le résidu par 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 % tout en refroidissant dans un bain de glace. On extrait la suspension résultante avec cinq fois 100 ml de dichlorométhane, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre pour obtenir une matière brute cristalline. On recristallise cette matière dans un mélange de benzène et d'hexane pour obtenir 20,1 g d'(exo)hexahydro-4,7-époxyisobenzofurann -1(3H)-one, p.f. 112-118°.

C. (Exo)octahydro-4,7-époxyisobenzofurann -1-ol

On refroidit à - 78° une solution d'(exo)hexahydro-4,7-époxyisobenzofurann -1(3H)-one (3 g ; 0,02 mole) dans 100 ml de toluène anhydre et on la traite goutte à goutte pendant 10 minutes avec une solution d'hydrure de diisobutyl-aluminium dans du toluène (1,5 M ; 26 ml ; 0,04 mole). On agite la suspension résultante à - 78° pendant 20 minutes (il se forme une solution). On arrête la réaction en ajoutant goutte à goutte 24 ml d'acide acétique à 10 % et en laissant le mélange réactionnel s'échauffer à la température ambiante. On verse ensuite le mélange dans 100 ml d'acide chlorhydrique à 10 % saturé de chlorure de sodium. On extrait totalement le produit avec huit fois 100 ml de dichlorométhane. On lave les extraits au dichlorométhane réunis avec 50 ml de bicarbonate de sodium à 5 %, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous vide. On recristallise le produit cristallin

résultant dans du benzène pour obtenir 2,4 g d'(exo)octahydro-4,7-époxyisobenzofurann -1-ol, p.f. 125-127°.

D. (Exo)-3-(2-méthoxyéthényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptane-2-méthanol

5 On refroidit dans un bain de glace une suspension de chlorure de (méthoxyméthyl)-triphenylphosphonium (123,47 g ; 0,36 mole) dans 1700 ml de toluène anhydre, et on la traite goutte à goutte pendant 10 minutes avec une solution de lithium diisopropylamide (38,6 g ; 0,36 mole) dans du 10 tétrahydrofurane anhydre. On agite la solution rouge résultante à 0° pendant 10 minutes puis on la traite, à l'aide d'un dispositif d'addition de solide, avec de l'(exo)-octahydro-4,7-époxyisobenzofurann -1-ol (18,7 g ; 0,12 mole). On agite ensuite le mélange à la température ambiante 15 pendant deux heures. On verse le mélange dans 1000 ml de saumure et on le traite par de l'acide chlorhydrique à 10 %, jusqu'à pH 6,8. On extrait le mélange plusieurs fois à l'éther diéthylique. On séche les extraits éthérés réunis sur du sulfate de sodium et on les concentre sous vide. On 20 dissout le résidu dans 500 ml d'éther diéthylique et on le refroidit pendant une nuit. On sépare le précipité solide par filtration et on concentre le filtrat sous vide. On fait subir au résidu une chromatographie sur 1500 ml de gel de silice en éluant d'abord avec du dichlorométhane puis avec de 25 l'acétate d'éthyle. On distille sous vide le produit brut contenu dans les fractions acétate d'éthyle, pour obtenir 14,5 g d'(exo)-3-(2-méthoxyéthényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptane-2-méthanol, p.e. 100-105° sous 0,001 mm de mercure.

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

30 (a) On prépare un mélange de chlorure de N-acétyl-pyridinium en ajoutant goutte à goutte à 56 ml de pyridine 9,6 ml (135 mmoles) de chlorure d'acétyle. A ce mélange on ajoute 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 agite le mélange résultant à la température ambiante pendant une heure et demie et on le verse dans de la saumure. On extrait le produit dans trois fois 200 ml d'éther,

on lave les extraits éthérés avec de l'acide chlorhydrique à 5 % (deux fois 400 ml) et de la saumure (une fois 200 ml) et on sèche sur sulfate de sodium. La concentration donne une huile jaune que l'on purifie par passage dans une courte 5 colonne de gel de silice (150 ml) avec du dichlorométhane, rendement 4,42 g d'une huile.

(b) A une solution de 4,42 g (19,6 mmoles) de cette huile dans 500 ml de tétrahydrofurane contenant 50 ml d'eau, on ajoute 31,1 g (97,8 mmoles) d'acétate mercurique. 10 On agite pendant 10 minutes la suspension jaune qui se forme puis on verse la totalité du mélange dans une solution contenant 200 g d'iodure de potassium dans deux litres d'eau. En secouant, on fait disparaître la couleur jaune, puis on extrait le mélange avec trois fois 500 ml de benzène. On lave 15 les extraits benzéniques réunis avec une solution d'iodure de potassium et de la saumure et on sèche sur sulfate de sodium. La concentration donne 3,7 g d'une substance qui cristallise au repos dans une glacière.

(c) On prépare un réactif de Wittig dans du 20 diméthylsulfoxyde (séché sur hydrure de calcium) en ajoutant goutte à goutte une solution de méthylsulfinylméthide de sodium (préparée en chauffant 300 mg d'iodure de sodium dans 60 ml de diméthylsulfoxyde à 75° jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène s'arrête) à une solution de 5,32 g (12 mmoles) de 25 bromure de 4-carboxybutyl triphénylphosphonium dans 100 ml de diméthylsulfoxyde. Après formation de la première coloration orange, durant plus de dix secondes, on ajoute une quantité équivalente de base pour former l'ylure. A cette solution orange foncé on ajoute une solution du produit de la partie 30 (b) dans 20 ml de diméthylsulfoxyde, et on agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 45 minutes. On arrête la réaction en ajoutant 24 mmoles d'acide acétique, et on verse le mélange dans 300 ml de saumure et on l'extrait avec trois fois 200 ml d'éther. La concentration de ces 35 extraits donne une huile que l'on agite avec une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à ce que de l'oxyde de triphénylphosphine cristallin se forme dans le mélange. On lave ce mélange avec du benzène et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. On sature de sel la couche

aqueuse et on l'extract à l'éther, ce qui, par séchage (sur sulfate de sodium) et concentration, donne 2,43 g de produit brut. On agite le mélange pendant 24 heures avec une solution de soude à 10 % et on l'isole à nouveau par acidification et 5 extraction à l'éther. On purifie le produit sur 500 g de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange 50/50 d'acétate d'éthyle et d'hexane, ce qui donne 600 mg d'acide, qui cristallise au repos. On recristallise cet acide deux fois dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane 10 pour obtenir 320 mg d'acide [1R-(1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]5-hepténoïque, p.f. 59-63°.

15 F. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-y1]-5-hepténoïque

On prépare une solution de diazométhane dans l'éther à partir de 3 g de N-méthylnitro-nitrosoguanidine dans 50 ml d'éther, en ajoutant goutte à goutte, à 0°, 9 ml d'une solution de potasse à 40 % dans l'eau. On ajoute goutte à 20 goutte cette solution (séchée sur des pastilles de potasse) à une solution agitée d'acide [1R-(1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-y1]-5-hepténoïque (254 g, 10 mmoles) dans 150 ml d'éther, en dix minutes. On continue l'agitation pendant une heure. On détruit l'excès de 25 diazométhane par addition de 1,5 ml d'acide acétique. On lave la solution avec une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, avec de la saumure, on sèche sur sulfate de sodium, et on concentre sous vide pour obtenir 2,6 g de produit (une tache par chromatographie en couche mince sur gel de silice ; 30 acétate d'éthyle ; $R_f = 0,5$). On fait subir au résidu une chromatographie sur 200 ml de gel de silice en éluant d'abord avec un mélange 1:9 d'acétate d'éthyle et de pentane, puis avec un mélange 1:4 d'acétate d'éthyle et de pentane et enfin avec un mélange 2:3 d'acétate d'éthyle et de pentane, 35 pour obtenir 2,23 g d'ester méthylique d'acide [1R-(1 α ,2 β (Z)-3 β ,4 α]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque, sous la forme d'une huile.

G. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (Z),3 β ,

4 α] -7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On prépare une solution de trioxyde de chrome et de pyridine dans du dichlorométhane anhydre (à partir de 5,38 g 5 ou 54 mmoles de trioxyde de chrome, de 8,7 ml ou 108 mmoles de pyridine et de 200 ml de dichlorométhane), et on l'agit à la température ambiante pendant 20 minutes. On ajoute ensuite 8 g de "CELITE" sèche (terre de diatomées séchée à 100° pendant une nuit), puis une solution d'ester méthylique 10 d'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,4 α)]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]5-hepténoïque (2,38 g ; 8,94 mmoles, dans 15 ml de dichlorométhane). On agite le mélange résultant sous azote pendant 15 minutes puis on le filtre. On lave le filtrat avec deux fois 100 ml d'une solution de bicarbonate 15 de sodium à 5 %, deux fois 100 ml d'acide chlorhydrique à 10 %, deux fois 100 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, une fois 200 ml d'eau et deux fois 100 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, on concentre sous vide la solution dans le dichlorométhane pour obtenir 2,6 g de 20 produit brut. On purifie ce produit brut par chromatographie dans une colonne de 300 ml de gel de silice "Silicar CC-7", en éluant avec un mélange de 10 % d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir 2,1 g d'ester méthylique d'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,4 α)]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-25 5-hepténoïque, sous la forme d'une huile.

EXAMPLE 2

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

On traite à la température ambiante une suspension 30 de bromure de triphénylethylphosphonium (17,64 g ; 40 mmoles) dans 250 ml de toluène, par une solution de lithium diisopropylamide (préparée à partir de n-butyl lithium 1,6M (25 ml, 40 mmoles) et de diisopropylamine (6,4 ml ; 45 mmoles) dans 10 ml de tétrahydrofurane. On agite ce mélange 35 à la température ambiante pendant 30 minutes puis on le traite par une solution d'ester méthylique d'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,4 α)]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque (5,32 g ; 20 mmoles) dans 10 ml de toluène. On

agit le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une heure puis on arrête la réaction avec de l'acide acétique glacial (2,4 g ; 40 mmoles). On verse le mélange dans de la saumure et on l'extract avec trois fois 100 ml 5 d'éther diéthylique. On lave les extraits éthérés réunis avec une fois 100 ml d'eau et une fois 100 ml de saumure, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous vide. On triture le résidu avec de l'hexane. On sépare par filtration les sels de phosphine précipités. On concentre le filtrat 10 sous vide. On fait subir au résidu une chromatographie sur 600 ml de gel de silice de 10 à 20 μ en éluant avec un mélange 1:4 d'hexane et de dichlorométhane pour obtenir 1,1 g de produit cis pur, 530 mg de produit trans pur, et 2,4 g de fractions mixtes qui contenaient environ 5 % de produit 15 trans et 95 % de produit cis.

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

On isole ce composé du mélange réactionnel obtenu 20 en A. ci-dessus.

EXEMPLE 3

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

On agite à la température ambiante pendant huit 25 heures une solution d'ester méthylique d'acide [1R-(1 α ,2 β -(5Z),3 β (1E),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque (1,1 g ; 3,2 mmoles) et d'hydroxyde de lithium monohydraté (1,65 g ; 39 mmoles) dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau (165 ml - 55 ml). On concentre le 30 mélange réactionnel sous vide à 60 ml environ. On acidifie ensuite le mélange à pH 2 à l'aide d'acide oxalique à 10 % et on l'extract avec trois fois 50 ml d'éther. On sèche les extraits éthérés réunis sur du sulfate de magnésium et on les concentre sous vide. On fait subir au résidu une 35 chromatographie sur 500 ml de gel de silice de 10 à 20 μ , en éluant avec du dichlorométhane et un mélange de 30 % d'éther et de dichlorométhane, pour obtenir 950 mg du produit voulu.

EXEMPLE 3A

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

On agite à la température ambiante pendant huit heures une solution d'ester méthylique d'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (1Z),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque (530 mg ; 1,5 mmole) et d'hydroxyde de lithium monohydraté (795 mg, 19 mmoles) dans un mélange de tétrahydrofuranne et d'eau (80 ml - 25 ml). On concentre le mélange réactionnel sous vide à 30 ml environ. On acidifie ensuite le mélange à pH 2 à l'aide d'acide oxalique à 10 % et on l'extract avec trois fois 50 ml d'éther. On sèche les extraits éthérés réunis sur du sulfate de magnésium et on les concentre sous vide. On fait subir au résidu une chromatographie sur 300 ml de gel de silice de 10 à 20 μ , en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de 30 % d'éther et de dichlorométhane, pour obtenir 480 mg du produit voulu.

EXEMPLE 4

Acide [1R-(1 α ,2 β (4Z),3 β (1E),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-hepténoïque

A. (Exo)octahydro-5,8-époxy-1H-benzopyrann -3-ol

On prépare à 0°C une solution d'(exo)-3-(2-méthoxyéthényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-méthanol préparée comme décrit dans l'Exemple 1, partie D (10,2 g ; 0,055 mole) dans 166 ml d'acide formique à 88 %, et on agite sous azote, sans refroidir, pendant 30 minutes. On refroidit le mélange réactionnel dans un bain de glace et on le traite goutte à goutte, pendant 45 minutes, avec une solution de soude à 10 %, jusqu'à ce qu'un pH de 7,5 soit atteint. On sature la solution de chlorure de sodium et on l'extract plusieurs fois au dichlorométhane. On sèche les extraits réunis sur du sulfate de sodium et on les concentre pour obtenir 8 g de produit, que l'on recristallise dans le cyclohexane pour obtenir 5,9 g du composé du titre A, p.f. 101-103°C.

B. (Exo)-3-(3-méthoxy-2-propén-1-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-méthanol

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 1, partie D, sauf que l'on remplace l'(exo)-

octahydro-4,7-époxyisobenzofurann -1-ol par l'(exo)octahydro-5,8-époxy-1H-benzopyrann -3-ol, on obtient le composé du titre B.

5 C. $1R-(1\alpha, 2\beta, 3\beta, 4\alpha)]-3-[3-(Hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]propanal$

En utilisant le mode opératoire décrit dans la partie A de l'Exemple 4, sauf que l'on remplace l'(exo)-3-(2-méthoxyéthényle)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-méthanol par le composé du titre B ci-dessus, on obtient le composé du titre 10 C ci-dessus.

D. $Acide [1R-(1\alpha, 2\beta(4Z), 3\beta, 4\alpha)]-7-[3-hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-hepténoïque$

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie 15 E (c) de l'Exemple 1, sauf que l'on remplace le 3-[3-(acétoxy-méthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]éthanal par le $[1R-(1\alpha, -2\beta, 3\beta, 4\alpha)]-3-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]propanal$, on utilise le réactif de Wittig préparé à partir du bromure de 3-carboxypropyl triphénylphosphonium pour 20 former le composé du titre D.

E. $Ester méthylique de l'acide [1R-(1\alpha, 2\beta(4Z), 3\beta, -4\alpha)]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-yl]-4-hepténoïque$

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie 25 F de l'Exemple 1, sauf que l'on remplace l'acide $[1R-(1\alpha, 2\beta(5Z), 3\beta, 4\alpha)]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-yl]-5$ -hepténoïque par l'acide $[1R-(1\alpha, 2\beta(4Z), 3\beta, 4\alpha)]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]4$ -hepténoïque, on obtient le composé du titre E.

30 F. $Ester méthylique de l'acide [1R-(1\alpha, 2\beta(4Z), 3\beta, -4\alpha)]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-hepténoïque$

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie G de l'Exemple 1, sauf que l'on remplace le composé de la 35 partie F de l'Exemple 1 par le composé du titre E ci-dessus, on obtient le composé du titre F.

G. $Ester méthylique de l'acide [1R-(1\alpha, 2\beta(4Z), 3\beta-(1E), 4\alpha)]-2-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-yl]-4-hepténoïque$

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie A de l'Exemple 2, sauf que l'on remplace le produit de départ de l'Exemple 1 par le composé du titre F ci-dessus, on obtient un mélange des composés du titre G et du titre H 5 (voir ci-dessous).

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

On isole ce composé du mélange réactionnel obtenu 10 dans la partie G ci-dessus, comme décrit dans la partie B de l'Exemple 2.

I. Acide [1R-(1 α ,2 β (4Z),3 β (1Z),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-hepténoïque

15 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, sauf que l'on remplace le composé de l'Exemple 2 par le composé du titre H ci-dessus, on obtient le composé du titre I ci-dessus.

J. Acide [1R-(1 α ,2 β (4Z),3 β (1E),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-hepténoïque

20 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, sauf que l'on remplace le composé de l'Exemple 2 par le composé du titre G ci-dessus, on obtient le composé du titre 25 J ci-dessus.

EXEMPLE 5

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

A. (Exo)-3-(4-méthoxy-3-butén-1-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-méthanol

30 En suivant le mode opératoire décrit dans la partie D de l'Exemple 1, sauf que l'on remplace le composé de la partie C de l'Exemple 1 par le composé de la partie C de l'Exemple 4, on obtient le composé du titre A.

B. [1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-4-[3-(Hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-butanal

35 En suivant le mode opératoire décrit dans la partie A de l'Exemple 4, sauf que l'on remplace le composé de la

partie D de l'Exemple 1 par le composé de la partie A de l'Exemple 5, on obtient le composé du titre B ci-dessus.

- C. Acide [1R-(1 α ,2 β (3Z),3 β ,4 α)]-7-[3-hydroxy-méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie E (c) de l'Exemple 1, sauf que l'on remplace le composé de la partie D de l'Exemple 1 par le composé du titre B ci-dessus, on utilise le réactif de Wittig préparé à partir 10 du bromure de 2-carboxyéthyltriphenylphosphonium pour former le composé du titre C ci-dessus.

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

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie F de l'Exemple 1, sauf que l'on remplace le composé de la partie E de l'Exemple 1 par le composé du titre C ci-dessus, on obtient le composé du titre D ci-dessus.

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

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie G de l'Exemple 1, sauf que l'on remplace le composé de la partie F de l'Exemple 1 par le composé du titre D ci-dessus, 25 on obtient le composé du titre E ci-dessus.

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

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie 30 A de l'Exemple 2, sauf que l'on remplace le composé de l'Exemple 1 par le composé du titre E ci-dessus, on obtient le composé du titre F ci-dessus, en mélange avec le composé du titre G indiqué ci-dessous.

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

On sépare le composé du titre G de son mélange avec le composé du titre F comme décrit dans la partie B de

l'Exemple 2.

H. Acide [1R-(1 α ,2 β (3Z),3 β (1E),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-hepténoïque

5 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, sauf que l'on remplace le composé de l'Exemple 2 par le composé du titre F ci-dessus, on obtient le composé du titre H ci-dessus.

10 I. Acide [1R-(1 α ,2 β (3Z),3 β (1Z),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, excepté que l'on remplace le composé de l'Exemple 2 par le composé du titre G ci-dessus, on obtient le composé du titre 15 I ci-dessus.

EXEMPLE 6

Acide [1R-(1 α ,2 β (2E),3 β (1Z),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-hepténoïque

20 A. (Exo)-5-(5-méthoxy-4-pentén-1-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-méthanol

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie D de l'Exemple 1, sauf que l'on remplace le composé de la partie C de l'Exemple 1 par le composé de la partie B de l'Exemple 5, on obtient le composé du titre A ci-dessus.

25 B. [1R-(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 décrit dans la partie A de l'Exemple 4, sauf que l'on remplace le composé de la partie D de l'Exemple 1 par le composé du titre A ci-dessus, 30 on obtient le composé du titre B ci-dessus.

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

On prépare un mélange du composé du titre B ci-dessus (2,12 g ; 0,01 mole) et du réactif de Wittig stabilisé préparé à partir de chlorure de carbométhoxyméthyl triphényl phosphonium (6,12 g ; 0,02 mole) dans du chloroforme, et on chauffe au reflux pendant 16 heures.

On chasse le solvant sous vide et on purifie le résidu par chromatographie dans une colonne de gel de silice, ce qui donne 2,0 g du composé du titre C ci-dessus.

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

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie G de l'Exemple 1, mais en remplaçant le composé de la partie F de l'Exemple 1 par le composé du titre C ci-dessus, on obtient le composé du titre D ci-dessus.

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

15 En suivant le mode opératoire de la partie A de l'Exemple 2, mais en remplaçant le composé de l'Exemple 1 par le composé du titre D ci-dessus, on obtient le composé du titre E en mélange avec le composé du titre F indiqué ci-dessous.

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

On isole le composé du titre F du composé du titre E comme décrit dans la partie B de l'Exemple 2.

- 25 G. Acide [1R-(1 α ,2 β (2E),3 β (1E),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre E ci-dessus, on obtient le composé 30 du titre G ci-dessus.

- H. Acide [1R-(1 α ,2 β (2E),3 β (1Z),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 35 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre F ci-dessus, on obtient le composé du titre H ci-dessus.

Acide [1R-(1 α ,2 β (6Z),3 β (1Z),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-6-hepténoïque

- A. Acide [1R-(1 α ,2 β (6Z),3 β ,4 α]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-6-hepténoïque

5

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie E (c) de l'Exemple 1, on utilise le réactif de Wittig préparé à partir du bromure de 6-carboxypentyl triphényl phosphonium pour transformer le composé de la partie C de l'Exemple 1 en le composé du titre A ci-dessus.

- B. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (6Z),3 β ,4 α]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-6-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie F de l'Exemple 1, on transforme le composé du titre A ci-dessus en le composé du titre B ci-dessus.

- C. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (6Z),3 β ,4 α]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-6-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie G de l'Exemple 1, on transforme le composé du titre B en le composé du titre C.

- D. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (6Z),3 β -(1E),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-6-hepténoïque

En suivant le mode opératoire de la partie A de l'Exemple 2, mais en remplaçant le composé de l'Exemple 1 par le composé du titre C ci-dessus, on obtient le composé du titre D ci-dessus en mélange avec le composé du titre E indiqué ci-dessous.

- E. Ester méthylique de l'acide [1R-[1 α ,2 β (6Z),3 β -(1Z),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-6-hepténoïque

On isole le composé du titre E du composé du titre D comme décrit dans la partie B de l'Exemple 2.

- F. Acide [1R-(1 α ,2 β (6Z),3 β (1E),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-6-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre D ci-dessus, on obtient le composé du titre F ci-dessus.

- 5 G. Acide [1R-(1 α ,2 β (6Z),3 β (1Z),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-6-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 10 2 par le composé du titre E ci-dessus, on obtient le composé du titre G ci-dessus.

EXEMPLE 8

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

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

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie D de l'Exemple 1, mais en remplaçant le composé de la partie 20 C de l'Exemple 1 par le composé de la partie G de l'Exemple 1, on obtient le composé du titre A ci-dessus.

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

25 En suivant le mode opératoire décrit dans la partie A de l'Exemple 4, mais en remplaçant le composé de la partie D de l'Exemple 1 par le composé du titre A ci-dessus, on obtient le composé du titre B ci-dessus.

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

30 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 2, on utilise le réactif de Wittig préparé à partir du bromure d'hexyl triphényl phosphonium pour transformer le 35 composé du titre B en un mélange du composé du titre C et du composé du titre D mentionné ci-dessous.

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

On isole le composé du titre D ci-dessus du composé du titre C ci-dessus comme décrit dans la partie B de l'Exemple 2.

- 5 E. Acide [1R-[1 α ,2 β (5Z),3 β (2E),4 α]-7-[3-(2-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre C ci-dessus, on obtient le composé 10 du titre E ci-dessus.

- F. Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (2Z),4 α]-7-[3-(2-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 15 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre D ci-dessus, on obtient le composé du titre F ci-dessus.

EXAMPLE 9

Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (3Z),4 α]-7-[3-(3-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

- A. Ester méthyllique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,-4 α]-7-[3-(3-méthoxy-2-propényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie 25 D de l'Exemple 1, mais en remplaçant le composé de la partie C de l'Exemple 1 par le composé de la partie B de l'Exemple 8, on obtient le composé du titre A ci-dessus.

- B. Ester méthyllique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,-4 α]-7-[3-(2-formyléthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie A de l'Exemple 4, mais en remplaçant le composé de la partie D de l'Exemple 1 par le composé du titre A ci-dessus, on obtient le composé du titre B ci-dessus.

- C. Ester méthyllique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β -(3E),4 α]-7-[3-(3-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

On utilise le mode opératoire utilisé pour préparer

le composé de l'Exemple 2, avec le réactif de Wittig préparé à partir du bromure de pentyl triphényl phosphonium, pour transformer le composé du titre B ci-dessus en le composé du titre C ci-dessus en mélange avec le composé du titre D 5 mentionné ci-dessous.

- D. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β -(3Z),4 α]-7-[3-(3-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

On isole le composé du titre D ci-dessus du composé 10 du titre C ci-dessus comme décrit dans la partie B de l'Exemple 2.

- E. Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (3E),4 α]-7-[3-(3-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

15 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre C ci-dessus, on obtient le composé du titre E ci-dessus.

- F. Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (3Z),4 α]-7-[3-(3-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

20 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre D ci-dessus, on obtient le composé 25 du titre F ci-dessus.

EXEMPLE 10

Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (4Z),4 α]-7-[3-(4-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

- A. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,-4 α]-7-[3-(4-méthoxy-3-butényle)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

30 En suivant le mode opératoire décrit dans la partie D de l'Exemple 1, mais en remplaçant le composé de la partie C de l'Exemple 1 par le composé de la partie B de l'Exemple 9, on obtient le composé du titre A ci-dessus.

- B. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,-4 α]-7-[3-(3-formylpropyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie A de l'Exemple 4, mais en remplaçant le composé de la partie D de l'Exemple 1 par le composé du titre A ci-dessus, on obtient le composé du titre B ci-dessus.

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

On utilise le mode opératoire utilisé pour préparer le composé de l'Exemple 2, avec le réactif de Wittig préparé 10 à partir du bromure de butyl triphénylphosphonium, pour transformer le composé du titre B ci-dessus en le composé du titre C ci-dessus en mélange avec le composé du titre D mentionné ci-dessous.

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

On isole le composé du titre D ci-dessus du composé du titre C ci-dessus comme décrit dans la partie B de l'Exemple 2.

- 20 E. Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (4E),4 α]-7-[3-(4-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 25 2 par le composé du titre C ci-dessus, on obtient le composé du titre E ci-dessus.

- F. Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (4Z),4 α]-7-[3-(4-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

30 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre D ci-dessus, on obtient le composé du titre F ci-dessus.

EXAMPLE 11

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

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

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie D de l'Exemple 1, mais en remplaçant le composé de la partie C de l'Exemple 1 par le composé de la partie B de l'Exemple 10, on obtient le composé du titre A ci-dessus.

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

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie A de l'Exemple 4, mais en remplaçant le composé de la partie D de l'Exemple 1 par le composé du titre A ci-dessus, on obtient le composé du titre B ci-dessus.

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

15 On utilise le mode opératoire utilisé pour préparer le composé de l'Exemple 2, avec le réactif de Wittig préparé à partir du bromure de propyl triphénylphosphonium, pour transformer le composé du titre B ci-dessus en le composé du titre C ci-dessus en mélange avec le composé du titre D mentionné ci-dessous.

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

On isole le composé du titre D ci-dessus du composé 25 du titre C ci-dessus comme décrit dans la partie B de l'Exemple 2.

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

30 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre C ci-dessus, on obtient le composé du titre E ci-dessus.

- F. Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (5Z),4 α] -7-[3-(5-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

35 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre D ci-dessus, on obtient le composé

du titre F ci-dessus.

EXEMPLE 12

Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (6Z),4 α]-7-[3-(6-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

- 5 A. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,-4 α]-7-[3-(6-méthoxy-5-hexényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie D de l'Exemple 1, mais en remplaçant le composé de la partie 10 C de l'Exemple 1 par le composé de la partie B de l'Exemple 11, on obtient le composé du titre A ci-dessus.

- B. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,-4 α]-7-[3-(5-formylpentyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

15 En suivant le mode opératoire décrit dans la partie A de l'Exemple 4, mais en remplaçant le composé de la partie D de l'Exemple 1 par le composé du titre A ci-dessus, on obtient le composé du titre B ci-dessus.

- C. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (6E),4 α]-7-[3-(6-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

On utilise le mode opératoire utilisé pour préparer le composé de l'Exemple 2, avec le réactif de Wittig préparé à partir du bromure d'éthyl triphénylphosphonium, pour 25 transformer le composé du titre B ci-dessus en le composé du titre C ci-dessus en mélange avec le composé du titre D mentionné ci-dessous.

- D. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (6Z),4 α]-7-[3-(6-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

On isole le composé du titre D ci-dessus du composé du titre C ci-dessus comme décrit dans la partie B de l'Exemple 2.

- E. Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (6E),4 α]-7-[3-(6-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-y1]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre C ci-dessus, on obtient le composé

du titre E ci-dessus.

F. Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (6Z),4 α]-7-[3-(6-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

5 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre D ci-dessus, on obtient le composé du titre F ci-dessus.

EXEMPLE 13

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

A. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,-4 α]-7-[3-(7-méthoxy-6-heptényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

15 En suivant le mode opératoire décrit dans la partie D de l'Exemple 1, mais en remplaçant le composé de la partie C de l'Exemple 1 par le composé de la partie B de l'Exemple 12, on obtient le composé du titre A ci-dessus.

B. Ester méthylique de l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β ,-4 α]-7-[3-(6-formylhexyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

20 En suivant le mode opératoire décrit dans la partie A de l'Exemple 4, mais en remplaçant le composé de la partie D de l'Exemple 1 par le composé du titre A ci-dessus, on obtient le composé du titre B ci-dessus.

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

25 On utilise le mode opératoire utilisé pour préparer le composé de l'Exemple 2, avec le réactif de Wittig préparé à partir du bromure de méthyl triphénylphosphonium, pour transformer le composé du titre B ci-dessus en le composé du titre C ci-dessus en mélange avec le composé du titre D mentionné ci-dessous.

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

30 On isole le composé du titre D ci-dessus du composé

du titre C ci-dessus comme décrit dans la partie B de l'Exemple 2.

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

5 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre C ci-dessus, on obtient le composé du titre E ci-dessus.

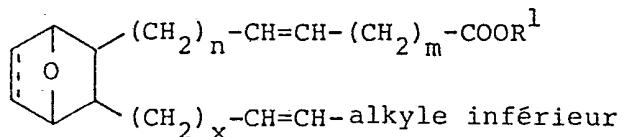
10 F. Acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (7Z),4 α]-7-[3-(7-octényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

15 En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3, mais en remplaçant le composé de la partie A de l'Exemple 2 par le composé du titre D ci-dessus, on obtient le composé du titre F ci-dessus.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :

5



dans laquelle R¹ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, n vaut de 0 à 4, m vaut de 0 à 4 et x vaut de 0 à 8.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel n est égal à 1 et m est égal à 3.

3. Composé selon la revendication 2, dans lequel x est égal à 0 et le radical alkyle inférieur contient de 4 à 15 6 atomes de carbone.

4. Composé selon la revendication 1, dans lequel R¹ est le radical méthyle.

5. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (1Z),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxa-20 bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque.

6. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [1R-(1 α ,2 β (5Z),3 β (1E),4 α]-7-[3-(1-octényl)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque.

7. Composition permettant d'inhiber l'agrégation des plaquettes induite par l'acide arachidonique, ainsi que la bronchoconstriction, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé tel qu'il est défini dans la revendication 1 ou bien un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, et un porteur pharmaceutiquement acceptable pour ce composé ou ce sel.