RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 505 332**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 82 07994**

(54) **Composés pour la synthèse de prostaglandines et prostacyclines contenant de l'azote, et procédé pour leur préparation.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 209/52 // C 07 C 177/00.

(22) Date de dépôt ..... 7 mai 1982.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *RFA, 11 mai 1981, n° P 31 18 655.6.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 45 du 12-11-1982.

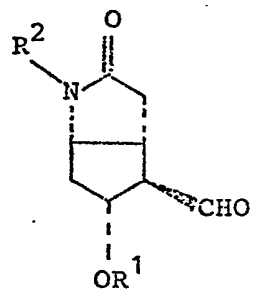
(71) Déposant : Société dite : HOECHST AG, résidant en RFA.

(72) Invention de : Wilhelm Bartmann, Richard Helmut Rupp, Gerhard Beck et Jochen Knolle.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

La présente invention concerne des composés de formule 1



I

dans laquelle

R^1 représente l'hydrogène ou un groupe protecteur éliminable,

R^2 représente l'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone ou un radical aryl-(C_1-C_4)-alkyle où le radical aryle est éventuellement substitué de son côté de 1 à 3 fois avec un halogène ou un radical alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4;

ainsi qu'un procédé pour leur fabrication.

Parmi les substituants R^1, on préfère ceux énumérés ci-après :

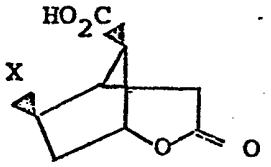
des groupes protecteurs de type acétal, tels que par exemple tétrahydropyranyle ou méthoxyméthyle (MEM), de type éther silylique où les substituants peuvent être sur l'atome silyle aussi bien que sur les radicaux alkyle et aryle, un éther benzylique substitué, un éther allylique, des radicaux acyle aliphatiques en C_1-C_4, en particulier les radicaux acétyle ou propionyle, ainsi qu'un radical acyle aromatique éventuellement substitué une ou plusieurs fois dans le noyau par des radicaux alkyle en C_1-C_4, phényle ou le groupe nitro, en particulier les radicaux benzoyle, 3-méthylbenzoyle, 4-phénylbenzoyle, 2,4-diéthylbenzoyle, 2-nitrobenzoyle, 1-naphtolyle ou 2-naphtolyle.

Parmi les substituants R^2, on préfère ceux énumérés ci-après :

l'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite en C_1-C_6, en particulier méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle et n-hexyle ; un radical alkyle ramifié en C_2-C_6, en particulier 2-propyle et 2-butyle ; un radical cycloalkyle en C_3-C_6, en particulier cyclopentyle et cyclohexyle ; un radical phényl-(C_1-C_4)-alkyle, en particulier phényléthyle, un radical benzyle, un radical benzyle une ou deux fois substitué par un halogène, en particulier benzyle chlorosubstitué, par exemple un radical 2-chlorobenzyle, 2,6-dichlorobenzyle, un radical benzyle de 1 à 3 fois substitué par un radical méthyle, en particulier 2,3-diméthylbenzyle et 2,4,6-triméthylbenzyle, ainsi qu'un radical benzyle de 1 à 3 fois substitué par un radical méthoxy, en particulier 2,4-diméthoxybenzyle.

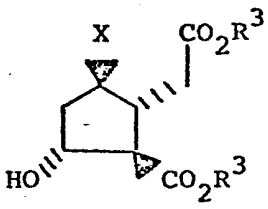
Le procédé de préparation de composés de formule I est caractérisé en ce que :

a) on convertit l'acide de formule II



II

en un ester de formule III

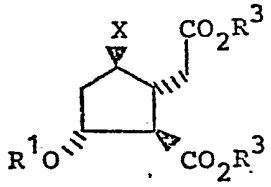


III

où X représente un groupe nucléofuge tel qu'un halogène, un groupe tosyle (p-toluène sulfonyle), mésyle (méthylsulfonyle) ou trifluorométhylsulfonyle et R^3 représente un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes

de carbone ou un radical phényle qui de son côté est éventuellement de 1 à 3 fois substitué avec un halogène ou un radical alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4,

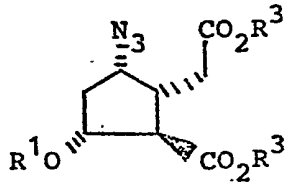
b) on protège le groupe hydroxyle dans l'ester de formule III, obtenant ainsi l'ester de formule IV



IV

où R^1 représente un groupe protecteur tel que défini pour la formule 1 et X et R^3 ont les significations indiquées pour la formule III,

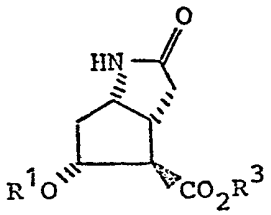
c) on convertit l'ester de formule IV en l'azide de formule V



V

où R^1 a la signification indiquée pour la formule IV et R^3 la signification indiquée pour la formule III ;

d) on réduit l'azide de formule V pour former le lactame de formule VI

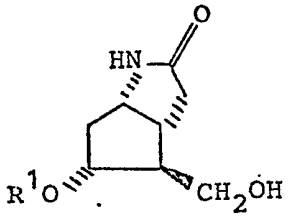


VI

où R^1 a la signification indiquée pour la formule IV, et R^3 a la signification indiquée pour la formule III,

e) on réduit le lactame de formule VI, obtenant ainsi un al-

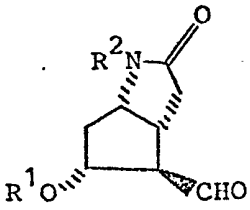
cool de formule VII



VII

où R^1 a la signification indiquée pour la formule IV,

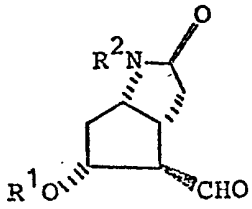
f) on oxyde l'alcool de formule VII en un aldéhyde de formule I



I

où R^1 a la signification indiquée pour la formule IV et R^2 représente l'hydrogène,

g) on alkyle éventuellement l'aldéhyde de formule I en un composé de formule I



I

où R^1 a la signification indiquée pour la formule IV et R^2 - en dehors de l'hydrogène - a la signification indiquée pour la formule I,

et, dans un composé de formule I, on élimine éventuellement le groupe protecteur R^1.

Pour la préparation de l'acide de formule II utilisé comme composé de départ dans le procédé selon l'invention, on peut travailler selon le procédé décrit dans J.C.S. Chem. Commun. 1974, 151-153 ou dans Aliphatic Chemistry vol. 3, Specialist Periodical Reports, The Chemical Society, page

314, de J.K. Sutherland (Oxford, Juillet 1973).

Pour l'estérification de l'acide II, on utilise des alcools appropriés qui réagissent avec l'acide II, par addition d'une quantité catalytique d'acide directement dans l'alcool correspondant ou dans un solvant tel que par exemple le benzène, le toluène ou le tétrachlorure de carbone, avec séparation d'eau. Comme acides, on peut utiliser des acides minéraux dilués, des résines échangeuses d'ions ou des acides organiques tels que par exemple l'acide p-toluène sulfonique, l'acide oxalique ou l'acide acétique.

Le groupe hydroxyle libre est alors masqué par un groupe protecteur. Comme groupes R^1 particulièrement préférés, on peut citer : les groupes triméthylsilyle, t-butyldiméthylsilyle, phényldiméthylsilyle et tétrahydropyranosyle.

Pour introduire des groupes protecteurs silyle, on fait réagir l'alcool de formule IV dans un solvant inerte, tel que par exemple le chloroforme, le chlorure de méthylène ou le toluène, entre 0 et 30 °C, avec le chlorure de silyle et une base. Comme bases appropriées, on utilise par exemple la triéthylamine, la pyridine ou le 1,5-diazabicyclo-[5,4,0]-undécène-5 (DBU).

Pour préparer l'éther de tétrahydropyranosyle, on ajoute à l'alcool de formule IV du dihydropyrane en présence d'un catalyseur acide, tel que par exemple l'acide p-toluène sulfonique. La réaction peut avoir lieu dans des solvants inertes, par exemple le chlorure de méthylène, l'éther diéthylique ou le toluène.

Les esters de formule IV ainsi obtenus sont convertis en azides de formule V sans autre purification. Pour celà, on chauffe les esters de formule IV avec la quantité correspondante d'un azoture de métal alcalin, par exemple l'azoture de sodium, de potassium ou de lithium dans un solvant inerte, par exemple le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le triamide de l'acide hexaméthylène phosphorique ou la N-méthylpyrrolidone. L'azide de formule V ainsi formé est réduit sans autre isolation en une amine qui se

cyclise spontanément en un lactame de formule VI. Pour la réduction, des hydrogénations catalytiques se montrent particulièrement appropriées, auquel cas on utilise avantageusement comme catalyseur du palladium sur charbon ou du palladium sur charbon avec du carbonate de calcium ou du nickel Ranay.

A ce stade, il est recommandé de purifier le lactame cristallin de formule VI par recristallisation.

Le lactame de formule VI est réduit avec un hydrure métallique complexe dans un solvant approprié en un alcool de formule VII ou directement en un aldéhyde de formule I. Comme agent préféré pour la réduction de l'alcool de formule VII, on utilise $NaBH_4$ à la température ambiante dans des mélanges tétrahydrofuranne/eau. Pour la conversion directe du lactame de formule VI en l'aldéhyde de formule I, on utilise de préférence un Vitride$^{(R)}$ modifié par un équivalent molaire de méthylpipérazine dans un mélange toluène/THF (tétrahydrofuranne) à des températures comprises entre -30 °C et la température ambiante.

Les alcools de formule VII sont utilisés sans purification pour l'opération suivante.

L'oxydation des alcools de formule VII ainsi obtenus en les aldéhydelactames de formule I peut être effectuée avec des oxydants tels que le trioxyde de chrome/sulfate de diméthyle, le trioxyde de chrome/pyridine, le chlorochromate de pyridinium, le chromate de pyridinium, le trioxyde de chrome/acide sulfurique/eau, le diméthylsulfoxyde activé dans des solvants inertes tels que le diméthylformamide, le chlorure de méthylène ou l'acétone à des températures comprises entre -60 et +40 °C.

Une variante préférée du procédé consiste à oxyder le composé de formule VII à -60 °C dans CH_2Cl_2 avec le complexe diméthyl sulfoxyde/chlorure d'oxalyle (J. Org. Chem. 43, 2480 (1978)). L'aldéhyde-lactame de formule I peut être utilisé sans autre purification aux stades suivants.

L'aldéhyde-lactame de formule I (R^2 = H) peut, le cas échéant, être alkylé selon des procédés usuels. Une variante préférée consiste à faire réagir le composé I dans le diméthylformamide à 30 °C en présence d'une quantité catalytique d'hydroxyde de tétrabutylammonium avec l'halogénure correspondant. Les lactames de formule I ainsi obtenus sont avantageusement purifiés à ce stade par chromatographie ou cristallisation.

La séparation ou élimination du groupe protecteur dans le lactame de formule I se fait selon des procédés usuels décrits dans la littérature. La méthode dépend du groupe protecteur R^1 utilisé dans chaque cas. Les hydroxy-aldéhydes ainsi formés sont labiles et doivent être amenés à réagir ensuite sans purification. Selon le procédé de l'invention, en dehors des composés spécialement mentionnés dans les exemples, on peut également préparer les composés suivants :

le N-méthyl-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo [3,3,0] octane-6-carbaldéhyde

le N-éthyl-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo [3,3,0] octane-6-carbaldéhyde

le N-propyl-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo [3,3,0] octane-6-carbaldéhyde

le N-butyl-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo [3,3,0] octane-6-carbaldéhyde

le N-hexyl-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo [3,3,0] octane-6-carbaldéhyde

le N-iso-propyl-2-aza-3-oxo-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo [3,3,0] octane-6-carbaldéhyde

le N-iso-butyl-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo [3,3,0] octane-6-carbaldéhyde

le N-cyclopentyl-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo [3,3,0] octane-6-carbaldéhyde

le N-cyclohexyl-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo [3,3,0] octane-6-carbaldéhyde

le N-benzyl-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo [3,3, 0] octane-6-aldéhyde

le N-(2-chlorobenzyl)-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-(2,6-dichlorobenzyl)-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyl-oxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-(2,3-diméthylbenzyl)-2-aza-3-oxo-7 -tétrahydropyranosyl-oxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-(2,4,6-triméthylbenzyl)-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosy-loxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-(2,4-diméthoxybenzyl)-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosylo-xy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-méthyl-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo-[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-éthyl-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo-[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-propyl-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo-[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-butyl-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo-[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-hexyl-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo-[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-iso-propyl-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-iso-butyl-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo [3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-cyclopentyl-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-cyclohexyl-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-benzyl-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo [3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-(2-chlorobenzyl)-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-(2,6-dichlorobenzyl)-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthyl-silyloxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-(2,3-diméthylbenzyl)-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsily-loxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

le N-(2,4,6-triméthylbenzyl)-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde
le N-(2,4-diméthoxybenzyl)-2-aza-3-oxo-7-t-butyldiméthylsilyloxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde.

Les composés préparés selon le procédé de l'invention peuvent être utilisés comme matériaux de départ pour les prostaglandines et prostacyclines contenant de l'azote, qui sont de leur côté des médicaments très intéressants. C'est ainsi que les composés de formule I peuvent, par exemple selon le procédé décrit dans la première publication de la demande de brevet allemand DOS 30 06 865, être convertis en des analogues de PGI_2 contenant de l'azote.

EXEMPLE 1

Ester méthylique de l'acide 5-chloro-2-carbométhoxy-3-hydroxy-cyclopentylacétique

On dissout 950 g de l'acide II dans 3 l de méthanol et en refroidissant dans la glace on ajoute en 1 heure un litre de HCl méthanolique. On laisse la solution homogène pendant 2 jours au repos, on concentre sur un appareil rotatif, on reprend le résidu dans du chlorure de méthylène, on agite avec de l'eau et on extrait les phases aqueuses avec du chlorure de méthylène. On lave la phase de chlorure de méthylène avec une solution de bicarbonate de sodium saturée et une solution de chlorure de sodium saturée, on sèche sur du sulfate de magnésium et après filtration, on évapore le solvant sur un appareil rotatif. On obtient 1 000 g de l'ester (86 %).

RMN ($CDCl_3$) : δ ppm : 5,0 - 4,0 (26m, 3H (-O<u>H</u> ; -C<u>H</u>-OH ; -C<u>H</u>-Cl) ; 3,75, 2s, 6H ($CO_2C\underline{H}_3$) ; 2,6, 6s, 3H (-$C\underline{H}_2$-CO_2CH_3; -C<u>H</u>-CO_2CH_3) ; 2,5 - 2,0, 6m, 3H (-$C\underline{H}_2$ et -C<u>H</u>-)

IR (film) : 1730 cm^{-1} (C=O).

EXEMPLE 2

Ester méthylique de l'acide 5-chloro-2-carbométhoxy-3-tétrahydro-pyranosyloxacyclopentylacétique

On dissout 986 g d'ester (exemple 1) dans 1,5 l

de chlorure de méthylène et on traite par 1136 g de dihydropyrane. On ajoute alors lentement 30 g de sel de pyridine de l'acide p-toluène sulfonique et on veille à ce que pendant cette réaction légèrement exothermique, la température interne n'augmente pas au-delà de 30 °C. La réaction est terminée en 5 à 6 heures. On agite avec 3 fois 200 ml d'eau, on sèche sur du sulfate de magnésium, on élimine le solvant et on sèche sous vide poussé. On obtient 1290 g d'ester de formule IV (97 %).

RMN ($CDCl_3$) : δ ppm : 4,8 - 3,1, 6m, 3H (-CHCl, -CH-O-R, -O-CH-O-) ; 3,75, 2s, 6H ($-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$) ; 1,6, 6m, 6H ($-CH_2-$)

IR (film) : 1730 cm^{-1} (C=O)

Spectre de masse : M^+ 334 et $M-OCH_3$ 331

EXEMPLE 3

3-aza-3-oxo-6-carbométhoxy-7-tétra-hydropyranosyloxy-bicyclo-[3,3,0]octane

On chauffe 140 g d'ester (exemple 2) et 33 g d'azoture de sodium dans 550 ml de diméthylformamide pendant 3 heures à 120 - 130 °C. On laisse alors refroidir et on verse le mélange froid sur 1,5 l d'eau/glace et on extrait avec 4 fois 150 ml d'éther diisopropylique. On lave la phase d'éther diisopropylique avec 2 fois 100 ml de solution de chlorure de sodium à demi-saturée, on traite avec Na_2SO_4 et du charbon actif, on filtre et on concentre à la moitié du volume. On traite avec 200 ml d'acétate d'éthyle et on concentre de nouveau sur un appareil rotatif à la moitié du volume, avant d'ajouter encore 200 ml d'acétate d'éthyle. On sature la solution avec de l'azote et on traite avec 9 g de Pd/C. Pendant 4 à 6 heures en agitant bien, on fait passer un courant d'hydrogène (H_2) à travers la solution. On laisse une nuit au repos, mais on sépare le catalyseur par essorage, on lave celui-ci avec 100 ml de méthanol et on concentre le filtrat, puis on concentre encore deux fois sur un appareil rotatif avec du toluène et on sèche sous vide poussé. On obtient 100g

d'huile limpide qu'on émulsionne avec un peu d'éther diisopropylique, on inocule et on laisse cristalliser dans un bain de glace. On sépare les cristaux obtenus par essorage, on lave avec un peu d'éther diisopropylique et on sèche (67 - 70 g). On concentre la solution mère sur un appareil rotatif et on traite encore une fois comme ci-dessus, grâce à quoi, après un repos de 3 à 4 jours dans un réfrigérateur, on obtient encore 15 g de produit.

RMN ($CDCl_3$) : δ ppm : 6,7 et 6,5, 2bs, 1H (NH) ; 4,7 - 4,6, 2t 1H (-O-CH-O) ; 4,4, m 1H (-CH-O-) ; 3,8 et 3,5, m 2H ($-CH_2-O-$) ; 3,7, s 3H ($-CO_2CH_3$) ; 3,1 - 2,2, 4m 5 H

IR (KBr): 1730 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$; 1670 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-$ cm^{-1}

Spectre de masse : M^+ 283 et $M^+ - OCH_3$ 252

Lactame recristallisé, point de fusion : 121 - 123 °C

85 g de lactame (67 %).

EXEMPLE 4

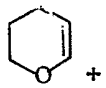
2-aza-3-oxo-hydroxyméthylène-7-tétrahydropyranosyloxybicyclo-[3,3,0]octane

On refroidit à 0 °C 20 g du lactame (exemple 3) dans 100 ml d'une solution tétrahydrofuranne/eau (10:1) et on traite par 7,95 g de borohydrure de sodium. On laisse revenir à la température ambiante et on agite la solution limpide pendant encore 6 à 7 heures. Puis on ajuste à pH 6 - 6,5 avec une solution d'acide oxalique et on sépare la phase organique. On extrait plusieurs fois la phase aqueuse avec du n-butanol. On réunit les phases organiques et on concentre sur un appareil rotatif. On traite le résidu avec du chlorure de méthylène, on sépare la substance insoluble par filtration, on sèche la phase de chlorure de méthylène avec $MgSO_4$, on sépare l'agent desséchant, puis on concentre la phase organique et on sèche sous vide poussé. On obtient 15,7 g (87 %) de produit très pur.

RMN ($CDCl_3$) : ppm : 6,5, 2bs, 1H (-NH-) ; 4,8 - 3,0, plusieurs m, 7H (O-CH-O ; $-CH_2-O-C$; -CH-O ; $-CH_2OH$) ;

1,6, bs, 6H ($-CH_2$)

IR (film) cm^{-1} : 3500 -OH ; 1670 -CONH- ;

Spectre de masse M^+ 255 ; 171 M^+ - 

EXEMPLE 5

2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

On dissout 15,7 g d'alcool (exemple 4) dans 50 ml de chlorure de méthylène et on ajoute goutte à goutte à une solution de chlorure de méthylène refroidie à -60 °C qui contient le complexe préparé à partir de 17,27 g de diméthylsulfoxyde et de 13,98 g de chlorure d'oxalyle. Lors de l'addition, on doit veiller à ce que la température interne reste à -60 °C. Lorsque l'addition est terminée, on agite encore pendant 30 minutes à cette température et, toujours à cette température, on ajoute alors goutte à goutte 64 ml de triéthylamine. On supprime le bain réfrigérant et on neutralise la solution avec HCl éthanolique. On laisse revenir à la température ambiante, on concentre sur appareil rotatif, on reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, on sépare les substances insolubles par filtration et on concentre la phase d'acétate d'éthyle sur appareil rotatif après un séchage sur du sulfate de magnésium. On obtient 11,83 g (76 %) de l'aldéhyde-lactame de formule VIII. Par chromatographie sur colonne (solvant : acétate d'éthyle), l'aldéhyde se décompose partiellement.

RMN ($CDCl_3$) : ppm : 10,2, d, 1H (-CHO) ; 7,0, 2bs, 1H (-NH-) 4,8 - 3,0, plusieurs m, 5H (Protons THP -CH-N ; -CH-O-)

IR (cuve, $CDCl_3$) cm^{-1}: 3200 (large, NH), 1740 (CHO), 1670 (-CONH).

EXEMPLE 6

N-benzyl-2-aza-3-oxo-7-tétrahydropyranosyloxy-bicyclo[3,3,0]-octane-6-carbaldéhyde

On dissout 760 mg d'aldéhyde-lactame (exemple 5) dans 10 ml de DMF (diméthylformamide) et on traite avec 69 mg

de NaH. On agite jusqu'à la fin du dégagement d'hydrogène, puis à la température ambiante on ajoute 520 mg de bromure de benzyle et on poursuit l'agitation pendant 3 jours. Lorsque la réaction est terminée, on traite avec de l'eau et on extrait plusieurs fois avec du chlorure de méthylène. On lave la phase de chlorure de méthylène avec une solution de chlorure de sodium saturée et on sèche avec du sulfate de magnésium. Après filtration et concentration du solvant, on purifie le produit par chromatographie sur colonne (solvant: acétate d'éthyle). On obtient 542 mg (53 %).

RMN ($CDCl_3$) ppm : 10,2, d, 1H (-CHO) ; 7,2 s, 5H (protons aromatiques) ; 4,8 - 3,0, plusieurs n et 1 bs, 7H (protons de THP) ; -CH-N- ; -CH-O- et protons benzyliques).

IR (cuve, $CDCl_3$) cm^{-1} : 1740 (CHO), 1680 (-CONR)

EXEMPLE 7

2-aza-3-oxo-7-hydroxy-bicyclo[3,3,0]octane-6-carbaldéhyde

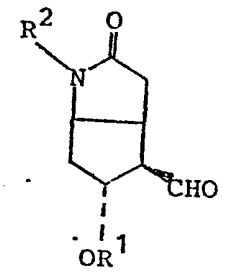
On dissout 500 mg d'aldéhyde-lactame (exemple 5) dans 5 ml de méthanol et on traite avec un cristal d'acide p-toluène sulfonique. On agite à la température ambiante pendant un jour jusqu'à ce que la réaction soit totale. On traite alors avec une goutte de pyridine, on concentre sur appareil rotatif, on reprend dans du chlorure de méthylène, on lave avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de magnésium et on concentre sur appareil rotatif. Le produit formé (300 mg, 88 %) est d'une pureté suffisante pour d'autres recherches et doit être réutilisé immédiatement en raison de son instabilité.

RMN ($CDCl_3$) : ppm : 10,2, d, 1H (-CHO) ; 6,6 - 6,4, m, 1H (-NH) ; 4,4m, 1H(-CH-NH) ; 3,3, d (CHOH)

IR (cuve, $CDCl_3$) cm^{-1} : 3400 (NH et OH) ; 1740 (CHO) ; 1680 (-CONH).

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule I



I

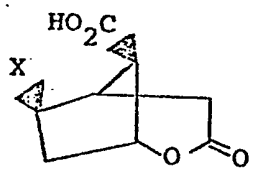
dans laquelle :

R^1 représente l'hydrogène ou un groupe protecteur éliminable

R^2 représente l'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone ou un radical aryl-(C_1-C_4)-alkyle où le radical aryle peut, de son côté, être substitué de 1 à 3 fois par un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4.

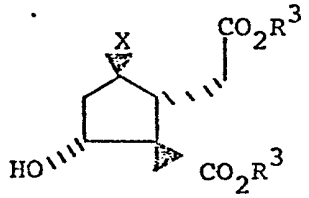
2 - Procédé de préparation de composés de formule I suivant la revendication 1, caractérisé en ce que

a) on convertit l'acide de formule II



II

en un ester de formule III

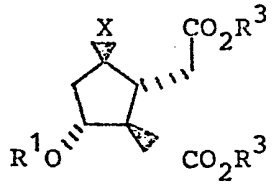


III

dans laquelle X est un groupe nucléofuge et R^3 est un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à

8 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone ou un radical phényle qui, de son côté, peut être substitué de 1 à 3 fois par un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4,

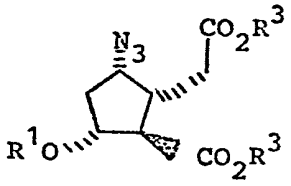
b) on protège le groupe hydroxyle dans l'ester de formule III, obtenant ainsi l'ester de formule générale IV



IV

dans laquelle R^1 est un groupe protecteur éliminable et X et R^3 ont les significations indiquées pour la formule III,

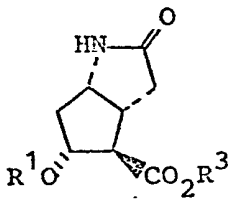
c) on convertit l'ester de formule IV en l'azide de formule V



V

dans laquelle R^1 a la signification indiquée pour la formule IV et R^3 la signification indiquée pour la formule III,

d) on réduit l'azide de formule V pour former le lactame de formule VI

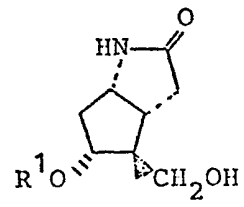


VI

dans laquelle R^1 a la signification indiquée pour la formule IV et R^3 la signification indiquée pour la formule

III,

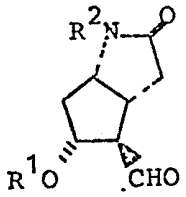
e) on réduit le lactame de formule VI, obtenant ainsi un alcool de formule VII



VII

dans laquelle R^1 a la signification indiquée pour la formule IV,

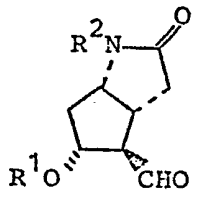
f) on oxyde l'alcool de formule VII en un aldéhyde de formule I



I

dans laquelle R^1 a la signification indiquée pour la formule IV et R^2 représente l'hydrogène,

g) on alkyle éventuellement l'aldéhyde de formule I en un composé de formule I



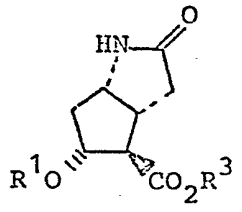
I

dans laquelle R^1 a la signification indiquée pour la formule IV et R^2 - en dehors de l'hydrogène - a la signification indiquée pour la formule I, et éventuellement, dans un composé de formule I, on élimine le groupe protecteur R^1.

3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé

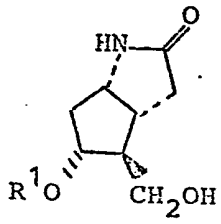
en ce que :

a) on réduit un composé de formule VI



VI

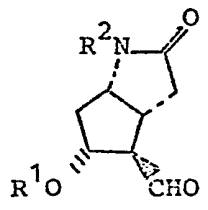
dans laquelle R^1 représente un groupe protecteur éliminable et R^3 est un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone ou un radical phényle qui, de son côté, peut être substitué de 1 à 3 fois par un halogène, ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4, en un alcool de formule VII



VII

et

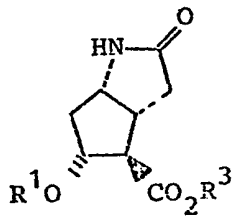
b) on oxyde l'alcool de formule VII obtenu en l'aldéhyde de formule I



I

dans laquelle R^1 représente un groupe protecteur éliminable et R^2 représente l'hydrogène, ou

a1) on réduit en une opération un composé de formule VI



VI

dans laquelle R^2 et R^3 ont les significations indiquées ci-dessus en un aldéhyde de formule I, où R^1 représente un groupe protecteur éliminable et R^2 représente l'hydrogène,

c) on alkyle éventuellement le composé de formule I obtenu en un composé de formule I, où R^1 représente un groupe protecteur éliminable et R^2 - en dehors de l'hydrogène - a la signification indiquée pour la formule I, et

d) dans un composé de formule I, on élimine éventuellement le groupe protecteur.