

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 82 18212**

(54) Nouvelles (11R)-11-déoxy-11-alkyl-6-oxo-prostaglandines et compositions pharmaceutiques les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 C 177/00 ; A 61 K 31/557.

(22) Date de dépôt..... 29 octobre 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : US, 30 octobre 1981, n° 06/316 480.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 18 du 6-5-1983.

(71) Déposant : Société dite : THE UPJOHN COMPANY. — US.

(72) Invention de : Dougl's Ross Morton Jr.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Rinuy, Santarelli,  
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

La présente invention concerne des composés nouveaux. Elle propose en outre des procédés nouveaux de préparation de ces composés. La présente invention offre de nouveaux composés du type (11R)-11-déoxy-11-alkyl-6-oxo-PG. Les composés du type 6-oxo-PGE, à partir desquels les composés de l'invention sont préparés, sont connus dans l'art antérieur et sont des analogues structuraux et pharmacologiques des prostaglandines.

Les prostaglandines constituent une famille d'acides gras à 20 atomes de carbone, qui sont des dérivés structuraux de l'acide prostanoïque et qui montrent une activité utile dans une grande variété de systèmes biologiques. En conséquence, ces prostaglandines constituent des agents pharmacologiques utiles dans le traitement curatif et préventif d'une grande variété d'états pathologiques. L'expression "composés du type PG" est utilisée pour définir des analogues structuraux des prostaglandines. Pour de plus amples détails sur les prostaglandines, on renvoie à Bergstrom et collaborateurs, Pharmacol. Rev. 20:1 (1968) et aux références bibliographiques mentionnées dans cette publication.

De même, les composés du type 6-oxo-PGE à partir desquels les composés de la présente invention sont formés, déploient une activité utile dans une grande variété de systèmes biologiques. Ils représentent également des agents pharmacologiques utiles dans le traitement curatif et préventif d'une grande variété d'états pathologiques.

Tous les composés de la présente invention sont utiles au traitement curatif et préventif d'ulcères du duodénum et au traitement préventif ou curatif d'une altération des cellules gastro-intestinales causée par l'utilisation d'autres agents pharmacologiques. Les composés de la présente invention peuvent aussi posséder une ou plusieurs autres propriétés pharmacologiques utiles. Ainsi, ils peuvent être utiles pour abaisser la pression sanguine ; pour inhiber la sécrétion gastrique ; pour réduire l'adhésion des plaquettes sanguines ; pour inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines et la formation d'une thrombose

induite par divers stimuli physiques et chimiques ; pour le traitement de l'asthme ; pour limiter la fertilité et la procréation ; et pour le traitement de troubles vasculaires.

5 Les composés connus du type 6-oxo-PGE sont décrits dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 4 215 142, N° 4 205 178, N° 4 124 601, N° 4 251 466, N° 4 171 447, N° 4 255 355, N° 4 246 197 et N° 4 223 157 et dans la demande de brevet européen N° 19 069. Des ana-  
10 logues de 6-oxo-PGE sont également décrits dans la demande de brevet N° 070 266 déposée à la même date. Des 11-déoxy-11-alkylprostaglandines sont décrites dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 4 036 871, N° 4 052 446, N° 4 187 381, N° 4 190 587, N° 4 211 724 et N° 4 237 060.

15 La présente invention propose un composé de formule I, ou un énantiomère ou un mélange racémique d'énantiomères de ce composé, formule dans laquelle

$M_1$  a la valeur suivante :

- 20 (1)  $-(CH_2)_d-C(R_3)_2-$  ;  
(2)  $-CH_2-O-CH_2-Y_1-$  ;  
(3)  $cis-CH_2-CH=CH-$  ; ou  
(4)  $trans-CH_2-CH=CH-$  ;

$N_1$  a la valeur suivante :

- 25 (1)  $-COOR_4$  ;  
(2)  $-CH_2OR_8$  ;  
(3)  $-CH_2NR_5R_6$  ;  
(4)  $-CO-NR_5R_6$  ;  
(5)  $-CN$  ;  
(6)  $-COR_1$  ; ou  
30 (7)  $-COCH_2OH$  ;

$E_1$  a la valeur suivante :

- 35 (1)  $trans-CH=CH-$  ;  
(2)  $cis-CH=CH-$  ;  
(3)  $-C\equiv C-$  ; ou  
(4)  $-CH_2-CH_2-$  ;

$Q_1$  a la valeur suivante :

- (1)  $\alpha-OR_8:\beta-R_7$  ;
- (2)  $\alpha-R_{17}:\beta-OR_8$  ;
- (3) oxo ; ou
- (4)  $\alpha-H:\beta-H$  ;

5

$L_1$  a la valeur suivante :

- (1)  $\alpha-R_9:\beta-R_{10}$  ;
- (2)  $\alpha-R_{10}:\beta-R_9$  ;
- (3)  $\alpha-OR_8:\beta-R_7$  ; ou
- (4)  $\alpha-R_7:\beta-OR_8$  ;

10

$R_1$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ;

$R_2$  a la valeur suivante :

- (1)  $-O-(PhX)$  ;
- (2)  $-C_{pH_{2p}}-(PhX)$  ;
- (3)  $-C_{mH_{2m}}-(DZ)$  ;
- (4)  $-C_{pH_{2p}+1}$  ;
- (5)  $-CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)_2$  ;
- (6)  $-C_{aH_{2a}}-O-C_{bH_{2b}+1}$  ;
- (7)  $-O-(T)$  ; ou
- (8)  $-C_{pH_{2p}}-(Py)$  ;

15

20

où (PhX) est un groupe phényle portant zéro à

3 des substituants suivants :

- (1)  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- (2) chloro ;
- (3) fluoro ;
- (4) bromo ;
- (5) nitro ;
- (6) trifluorométhyle ; ou
- (7)  $OR_8$  ;

25

30

DZ est un groupe cycloaliphatique en  $C_3$  à  $C_6$

portant zéro à 3 des substituants suivants :

- (1)  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- (2) chloro ;
- (3) fluoro ;
- (4) bromo ;
- (5) nitro ;
- (6) trifluorométhyle ; ou
- (7)  $OR_8$  ;

35

T est le groupe 3-thiényle ;

Py est un groupe 2, 3 ou 4-pyridinyle ;

R<sub>3</sub> représente

- (1) hydrogène ;
- (2) fluoro ; ou
- (3) méthyle ;

R<sub>4</sub> représente

- (1) hydrogène ;
- (2) (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyle ;
- (3) (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)cycloalkyle ;
- (4) (C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)aralkyle ;
- (5) phényle ;
- (6) phényle, mono-, di- ou trisubstitué par un radical chloro ou alkyle ayant 1 à 3 atome de carbone, ou

(7) un cation pharmacologiquement acceptable, ou

(8) un groupe phényle substitué en para par un substituant

(a) -NHCO-R<sub>25</sub> ;

(b) -O-CO-R<sub>26</sub> ;

(c) -O-CO-R<sub>24</sub> ;

(d) -O-CO-(p-Ph)-R<sub>27</sub> ; ou

(e) -CH=N-NH-CO-NH<sub>2</sub> ;

25 où R<sub>24</sub> est un groupe phényle ou acétamidophényle ; R<sub>25</sub> est un groupe méthyle, phényle, acétamidophényle, benzamido-phényle ou amino, R<sub>26</sub> est un groupe méthyle, amino ou méthoxy ; R<sub>27</sub> est l'hydrogène ou le groupe acétamido ; et (p-Ph) est un groupe 1,4-phénylène ; R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont identi-

30 ques ou différents et ont la valeur suivante :

- (1) hydrogène ;
- (2) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- (3) (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle ; ou
- (4) (C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)aralkyle ;

R<sub>7</sub> a la valeur

- (1) hydrogène ; ou
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle ;

chaque substituant  $R_8$  qui apparaît a la même valeur ou une valeur différente, à savoir

- 5 (1) hydrogène ;  
 (2)  $(C_1-C_4)$ alkyle ; ou  
 (3)  $-COR_{13}$  ;

$R_9$  et  $R_{10}$  sont égaux ou différents et ont la valeur suivante :

- 10 (1) hydrogène ;  
 (2)  $(C_1-C_4)$ alkyle ; ou  
 (3) fluoro ;

$R_{13}$  a la valeur suivante :

- 15 (1) hydrogène ;  
 (2)  $(C_1-C_{12})$ alkyle ;  
 (3)  $(C_3-C_{10})$ cycloalkyle ;  
 (4)  $(C_7-C_{12})$ aralkyle ;  
 (5) phényle ; ou  
 (6) phényle substitué ;

$R_{17}$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ;

$Y_1$  représente

- 20 (1) une liaison de valence ; ou  
 (2) un groupe  $-(CH_2)_r-$  ;

$\underline{d}$  est un nombre entier de 0 à 5 ;

$\underline{p}$  est un nombre entier de 0 à 8 ;

$\underline{m}$  est un nombre entier de 0 à 3 ;

- 25  $\underline{q}$  est un nombre entier de 3 à 6 ;

$\underline{a}$  est un nombre entier de 0 à 2 ;

$\underline{b}$  est un nombre entier de 1 à 5 ; et

$\underline{r}$  est le nombre entier 1 ou 2.

- Des exemples d'esters phényliques substitués
- 30 en position para (c'est-à-dire des esters dans lesquels  $N_1$  est un groupe  $-COOR_4$ , dans lequel  $R_4$  est un groupe phényle substitué en position para) comprennent l'ester de p-acétamidophényle, l'ester de p-benzamidophényle, l'ester de p-(p-acétamidobenzamido)phényle, l'ester de p-
- 35 (p-benzamidobenzamido)phényle, l'ester de p-amidocarbonyl-amidophényle, l'ester de p-acétylphényle, l'ester de p-benzylphényle, l'ester de p-amidocarbonylphényle, l'ester de p-méthoxycarbonylphényle, l'ester de p-benzoyloxyphényle,

l'ester de p-(p-acétamidobenzoyloxy)phényle et l'ester de semicarbazone de p-hydroxybenzaldéhyde.

La teneur en atomes de carbone de divers groupements hydrocarbonés est indiquée par un préfixe désignant le nombre minimal et le nombre maximal d'atomes de carbone du groupement, c'est-à-dire que le préfixe ( $C_i-C_j$ ) indique un groupement ayant "i" à "j" atomes de carbone, i et j étant des nombres entiers. Ainsi, ( $C_1-C_3$ )alkyle désigne un groupe alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone, c'est-à-dire les groupes méthyle, éthyle, propyle et isopropyle.

Des exemples de groupes alkyle ayant 1 à 12 atomes de carbone sont les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle et leurs formes isomères.

Des exemples de groupes cycloalkyle ayant 3 à 10 atomes de carbone, y compris les groupes cycloalkyle à substituant alkyle, sont les groupes cyclopropyle, 2-méthylcyclopropyle, 2,2-diméthylcyclopropyle, 2,3-diéthylcyclopropyle, 2-butylcyclopropyle, cyclobutyle, 2-méthylcyclobutyle, 3-propylcyclobutyle, 2,3,4-triéthylcyclobutyle, cyclopentyle, 2,2-diméthylcyclopentyle, 2-pentylcyclopentyle, 3-tertio-butylcyclopentyle, cyclohexyle, 4-tertio-butylcyclohexyle, 3-isopropylcyclohexyle, 2,2-diméthylcyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclononyle et cyclo-décyle.

Des exemples de groupes aralkyle de 7 à 12 atomes de carbone comprennent les groupes benzyle, 2-phénéthyle, 1-phényléthyle, 2-phénylpropyle, 4-phénylbutyle, 3-phénylbutyle, 2-(1-naphtyléthyle) et 1-(2-naphtylméthyle).

Des exemples de groupes phényle substitués par 1 à 3 radicaux chloro ou alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone sont les groupes p-chlorophényle, m-chlorophényle, 2,4-dichlorophényle, 2,4,6-trichlorophényle, p-tolyle, m-tolyle, o-tolyle, p-éthylphényle, p-tertio-butylphényle, 2,5-diméthylphényle, 4-chloro-2-méthylphényle et 2,4-dichloro-3-méthylphényle.

Des exemples de groupes benzyle, phényléthyle ou phénylpropyle substitués comprennent les groupes (o-, m-

ou p-)tolyle, (o-, m- ou p-)éthylphényle, 2-éthyl-(o-, m- ou p-)tolyle, 4-éthyl-o-tolyle, 5-éthyl-m-tolyle, (o-, m- ou p-)propylphényle, 2-propyl-(o-, m- ou p-)tolyle, 4-iso-propyl-2,6-xylyle, 3-propyl-4-éthylphényle, (2,3,4-, 2,3,5-,  
 5 2,3,6- ou 2,4,5-)triméthylphényle, (o-, m- ou p-)fluorophényle, 2-fluoro-(o-, m- ou p-)tolyle, 4-fluoro-2,5-xylyle, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-)difluorophényle, (o-, m- ou p-)chlorophényle, 2-chloro-p-tolyle, (3-, 4-, 5- ou 6-)chloro-o-tolyle, 4-chloro-2-propylphényle, 2-isopropyl-4-  
 10 chlorophényle, 4-chloro-3,5-xylyle, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6- ou 3,5-)dichlorophényle, 4-chloro-3-fluorophényle, (3- ou 4-)chloro-2-fluorophényle, (o-, m- ou p-)trifluorométhylphényle, (o-, m- ou p-)éthoxyphényle, (4- ou 5-)chloro-2-méthoxyphényle et 2,4-dichloro-(5- ou 6-)méthylphényle.

15 En ce qui concerne les substituants divalents décrits ci-dessus (par exemple  $L_1$  et  $M_1$ ), ces radicaux divalents sont définis comme des radicaux  $\alpha-R_1:\beta-R_j$ , dans lesquels  $R_1$  représente le substituant du groupement divalent en configuration alpha par rapport au plan du noyau  
 20 et  $R_j$  représente le substituant du groupement divalent en configuration bêta par rapport au plan du noyau. En conséquence, lorsque  $M_1$  est défini comme groupe  $\alpha-OH:\beta-H$ , le radical hydroxy de la portion  $M_1$  est en configuration alpha et le substituant hydrogène est en configuration bêta.

25 Les analogues de prostaglandine de la présente invention sont utiles chez les mammifères, notamment les êtres humains et certains animaux utiles tels que chiens et porcs, pour réduire ou éviter la formation d'un ulcère gastro-intestinal et pour accélérer la guérison de tels  
 30 ulcères déjà présents dans le tractus gastro-intestinal. A cette fin, ces composés sont injectés ou infusés par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire dans une plage de doses d'infusion d'environ 0,1 à environ  
 500  $\mu g/kg$  de poids corporel par minute ou à une dose quotidienne totale par injection ou infusion comprise dans  
 35 la plage d'environ 0,1 à environ 20  $mg/kg$  de poids corporel par jour, la dose exacte dépendant de l'âge, du poids et de l'état du patient ou de l'animal ainsi que de la fré-



quence et de la voie d'administration.

Ces composés sont également utiles pour réduire les effets gastro-intestinaux indésirables résultant de l'administration systémique d'inhibiteurs anti-inflammatoires de prostaglandine-synthétase et ils sont utilisés à cette fin par administration concomitante de la prostaglandine et de l'inhibiteur anti-inflammatoire de prostaglandine-synthétase. On renvoie au brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 781 429, qui démontre que l'effet ulcérogène induit par certains agents anti-inflammatoires non stéroïdiques chez les rats est inhibé par l'administration orale concomitante de certaines prostaglandines des séries E et A, comprenant PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>3</sub>, 13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> et les composés de 11-déoxy-PGE et de PGA correspondants.

Les composés de la présente invention sont utiles, par exemple, à la réduction des effets gastro-intestinaux indésirables résultant de l'administration systémique d'indométhacine, de phénylbutazone et d'aspirine. Il s'agit de substances spécialement mentionnées dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 781 429 précité comme agents anti-inflammatoires non stéroïdiques. Ils sont également connus sous le nom d'inhibiteurs de prostaglandine-synthétase.

L'analogue de prostaglandine est administré en même temps que l'inhibiteur anti-inflammatoire de prostaglandine-synthétase, soit par la même voie d'administration, soit par une voie différente. Par exemple, si la substance anti-inflammatoire est administrée par voie orale, la prostaglandine est également administrée par voie orale ou bien, à titre de variante, elle est administrée par voie rectale sous la forme d'un suppositoire ou, dans le cas de femmes, par voie vaginale sous la forme d'un ovule ou d'un dispositif vaginal permettant une libération lente, comme décrit, par exemple, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 545 439. A titre de variante, si la substance anti-inflammatoire est administrée par voie rectale, la prostaglandine est aussi administrée par voie rectale ou bien, en variante, par voie orale ou, dans le

cas de femmes, par voie vaginale. Il est particulièrement commode, lorsque la voie d'administration doit être la même pour la substance anti-inflammatoire et pour la prostaglandine, d'associer les deux sous une forme posologique unique.

La posologie de la prostaglandine conformément à ce traitement dépend de divers facteurs tels que l'espèce, l'âge, le poids, le sexe et l'état physique du mammifère, la nature et la posologie de l'inhibiteur anti-inflammatoire de synthétase que l'on administre aux mammifères, la sensibilité du mammifère individuel particulier à l'inhibiteur de synthétase particulier en ce qui concerne les effets gastro-intestinaux et la prostaglandine particulière à administrer. Par exemple, tous les êtres humains nécessitant l'administration d'une substance anti-inflammatoire ne subissent pas les mêmes effets gastro-intestinaux défavorables lorsqu'ils absorbent la substance. Les effets gastro-intestinaux varient souvent dans une mesure importante en nature et en degré. Toutefois, le médecin ou le vétérinaire traitant est à même d'apprécier si l'administration de la substance anti-inflammatoire provoque des effets gastro-intestinaux indésirables chez l'être humain ou l'animal et de prescrire une quantité efficace de prostaglandine pour réduire, puis éliminer pratiquement ces effets indésirables.

A titre d'exemple illustrant le pouvoir de protection du tractus gastro-intestinal de ces composés, dans un test classique de laboratoire, le composé (11R)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-PGE<sub>1</sub> (exemple 2 ci-dessous) présente une dose DE<sub>50</sub> de 80 µg/kg (lorsqu'il est administré par voie orale) dans la protection contre des lésions gastriques dues à l'éthanol chez le rat.

Les composés de la présente invention peuvent également posséder une ou plusieurs autres propriétés pharmacologiques utiles comme indiqué ci-dessus. L'utilisation de composés possédant ces vertus est décrite, par exemple, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 205 178.

A titre d'exemple illustrant les autres propriétés utiles que possèdent un ou plusieurs des composés de l'invention, le composé (11R)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-PGE<sub>1</sub> (exemple 2 ci-dessous) est 100 fois aussi puissant que la prostaglandine PGF<sub>2α</sub> par son activité de stimulation utérine chez le singe, plus de 32 fois mais moins de 100 fois aussi puissant que la prostaglandine PGF<sub>2α</sub> pour l'élévation de la pression sanguine chez le rat dans un test classique de laboratoire, et c'est un agent anticonceptionnel efficace chez le hamster, à la dose de 30 à 100 µg/animal.

Lorsque N<sub>1</sub> est un groupe -COOR<sub>4</sub>, les nouveaux composés sont utilisés aux fins décrites ci-dessus sous la forme de l'acide libre, de l'ester ou d'un sel pharmacologiquement acceptable. Lorsqu'on utilise la forme ester, l'ester est l'un quelconque de ceux qui entrent dans le cadre de la définition de R<sub>4</sub> ci-dessus. Toutefois, il est apprécié que l'ester soit un ester d'alkyle ayant 1 à 12 atomes de carbone. Parmi les esters d'alkyle, on apprécie spécialement les esters de méthyle et d'éthyle pour l'absorption optimale du composé par le corps ou l'organisme de l'animal expérimental ; d'autre part, on apprécie spécialement les esters d'octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle à chaîne droite pour une activité prolongée dans le corps ou l'organisme de l'animal expérimental.

Des cations pharmacologiquement acceptables entrant dans le cadre de la définition de R<sub>4</sub> comprennent des cations de métaux, le cation ammonium, des cations d'amine ou des cations ammonium quaternaire acceptables du point de vue pharmacologique.

Des cations métalliques particulièrement appréciés sont les cations dérivés des métaux alcalins, par exemple lithium, sodium et potassium et des métaux alcalino-terreux, par exemple magnésium et calcium, bien que des formes cationiques d'autres métaux, par exemple aluminium, zinc et fer, entrent dans le cadre de l'invention.

Des cations aminés pharmacologiquement acceptables sont les cations dérivés d'amines primaires, secondaires ou

- tertiaires. Des exemples d'amines convenables comprennent la méthylamine, la diméthylamine, la triméthylamine, l'éthylamine, la dibutylamine, la triisopropylamine, la N-méthylhexylamine, la décylamine, la dodécylamine,
- 5 l'allylamine, la crotylamine, la cyclopentylamine, la di-cyclohexylamine, la benzylamine, la dibenzylamine, l' $\alpha$ -phényléthylamine, la  $\beta$ -phényléthylamine, l'éthylènediamine, la diéthylènetriamine, etc., des amines aliphatiques, cycloaliphatiques et araliphatiques contenant jusqu'à
- 10 environ 18 atomes de carbone, de même que des amines hétérocycliques, par exemple la pipéridine, la morpholine, la pyrrolidine, la pipérazine et leurs dérivés alkyliques inférieurs, comme la 1-méthylpipéridine, la 4-éthylmorpholine, la 1-isopropylpyrrolidine, la 2-méthylpyrrolidine,
- 15 la 1,4-diméthylpipérazine, la 2-méthylpipéridine, etc., ainsi que des amines contenant des groupes hydrosolubilisants ou hydrophiles, par exemple mono-, di- et tri-éthanolamine, éthyldiéthanolamine, N-butyléthanolamine, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-éthyl-1,3-propanediol, 2-amino-
- 20 2-méthyl-1-propanol, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, N-phényléthanolamine, N-(p-tertio-amylphényl)-diéthanolamine, galactamine, N-méthylglycamine, N-méthylglucosamine, éphédrine, phényléphrine, épinéphrine, procaine, etc. D'autres sels d'amines utiles sont les sels basiques
- 25 d'amino-acides, par exemple lysine et arginine.

Des exemples avantageux de cations ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptables sont les cations tétraméthylammonium, tétraéthylammonium, benzyl-triméthylammonium, phényltriéthylammonium, etc.

- 30 Certains composés de la présente invention sont meilleurs que d'autres pour obtenir l'association optimale de réponse biologique, de spécificité, de puissance et de durée d'activité. Ainsi, des composés de formule I, dans laquelle  $N_1$  est un groupe  $-\text{COOH}$  ou  $-\text{COOCH}_3$  ;
- 35  $M_1$  est un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{R}_3)_2-$  (où  $\text{R}_3$  est l'hydrogène ou le radical fluoro) ; ou un groupe  $\text{trans-CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $\text{R}_1$  est un groupe méthyle ;  $\text{Q}_1$  est un groupe  $\alpha\text{-OR}_8\text{:}\beta\text{-R}_7$  ou  $\alpha\text{-R}_7\text{:}\beta\text{-OR}_8$ , où  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  représentent l'hydrogène ou le

groupe méthyle ;  $L_1$  est un groupe  $\alpha-R_9:\beta-R_{10}$ ,  $\alpha-R_{10}:\beta-R_9$ ,  $\alpha-OR_8:\beta-R_7$  ou  $\alpha-R_7:\beta-OR_8$ , (où  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_{10}$  représentent l'hydrogène ou le radical méthyle) ; ou bien  $R_2$  est un groupe  $-O-(PhX)$  (où  $PhX$  est le radical métachloro-phényle),  $-(CH_2)_3-CH_3$ ,  $-(CH_2)_4-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-CH_3$  (S ou R) ou  $(CH_2)_5-CH_3$ , sont préconisés. Les composés qui satisfont à deux ou plus de deux de ces préférences sont très appréciés et les composés dans lesquels toutes les variables ci-dessus représentent un substituant préféré sont très appréciées.

Les composés de la présente invention sont préparés par les modes opératoires indiqués sur les schémas A et B. Sur ces schémas,  $R_{18}$  est un groupe protecteur hydrolysable par un acide ou un groupe silyle protecteur de formule  $Si(G_1)_3$ . Ces deux types de groupes sont décrits de façon plus détaillée ci-après. Toutes les autres variables ont les définitions données ci-dessus.

Sur le schéma A, les groupes fonctionnels réactifs d'un composé du type PGA de formule X sont protégés par des moyens bien connus dans l'art antérieur, comme indiqué ci-dessous. Ainsi, toutes les variables contenant des groupes fonctionnels réactifs (par exemple OH ou oxo) sont censées renfermer un groupe de formule  $R_{18}$  pouvant être protégé, lorsque cela convient. L'addition conjuguée d'un groupe alkyle de formule  $R_1$  ( $R_1$  ayant la définition donnée ci-dessus) au système énonique de formule X est accomplie par l'addition d'un composé de formule  $(R_1)_2LiCu$  ou par une addition de Grignard sous la médiation du cuivre.

La fonction cétonique du composé de formule XI ainsi formé est réduite en un groupe hydroxyle avec le borohydrure de sodium ou le tri-sec.-butylborohydrure de lithium (L-Selectride®; Aldrich Chemical Co.), puis séparation chromatographique des épimères en C-9 de la formule XII.

Le composé de formule XII est ensuite converti d'abord en son iodéther, puis en son énol-éther par des opérations bien connues dans l'art antérieur (voir, par exemple, le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 205 178).

La fonction énol-éther de ce composé est ensuite hydrolysée par des moyens bien connus dans l'art antérieur, en le composé de formule XIII.

La fonction hydroxyle du composé de formule XIII  
5 ainsi formé est ensuite oxydée en une cétone par des opérations bien connues dans l'art antérieur, en utilisant des agents oxydants bien connus indiqués ci-dessous. Les groupes protecteurs sont éliminés, ce qui donne les produits finals de formule XIV.

10 A titre de variante, les composés de la présente invention sont préparés par le procédé du schéma B, qui est illustré avec de plus amples détails par les Préparations et les Exemples donnés ci-dessous.

Sur le schéma B, la fonction hydroxyle de la  
15 lactone de formule XXI est protégée par un groupe protecteur de formule  $R_{18}$ , ce qui donne le composé de formule XXII. La fonction lactone est réduite au DIBAL (hydrure de diisobutylaluminium) par des procédés bien connus dans l'art antérieur (voir, par exemple, le brevet des Etats-  
20 Unis d'Amérique N° 4 205 178 précité). Le composé de formule XXIII est converti en le composé de formule XXIV par une réaction de Wittig appropriée, par exemple par réaction avec un bromure de carboxyalkyltriphenylphosphonium. La fonction hydroxyle est ensuite oxydée en une  
25 fonction céto par des procédés bien connus.

Le composé de formule XXV ainsi formé est ensuite débarrassé du groupe pyrannyle, puis déshydraté par les opérations décrites dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 026 909, ce qui donne le composé de formule XXVI  
30 qui est ensuite converti en le composé de formule XXVII par l'addition conjuguée de  $R_1$  comme indiqué ci-dessus. La réduction subséquente de la fonction cétone et la formation de l'iodéther et de l'énol-éther s'effectue comme décrit ci-dessus à propos du schéma A, en donnant finale-  
35 ment le composé de formule XXIX après hydrolyse acide dans des conditions douces. L'élimination par réduction du groupe éther de benzyle et la formation simultanée du méthylcétal sont effectuées par hydrogénolyse catalytique dans le

- méthanol en présence de palladium fixé sur du carbone, ce qui donne le composé de formule XXX. La réaction d'oxydation de Collins en l'aldéhyde correspondant, suivie d'une réaction de Wittig-Horner (voir, par exemple, le brevet des
- 5 Etats-Unis d'Amérique N° 4 016 184), donne le composé de formule XXXI. La fonction cétone est ensuite réduite en les alcools épimériques correspondants, en utilisant, par exemple, le borohydrure de sodium comme décrit ci-dessus. La fonction 15-hydroxyle est protégée et le méthylcétal
- 10 est hydrolysé en donnant le composé de formule XXXII. La transformation du composé de formule XXXII en les produits finals de formule XXXIII s'effectue par des procédés bien connus comme décrit ci-dessus à propos du schéma A et comme indiqué de manière plus détaillée ci-dessous.
- 15  $R_{18}$  peut être un groupe silyle protecteur de formule  $-\text{Si}(G_1)_3$ .  $G_1$  est un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, cycloalkyle ayant 3 à 10 atomes de carbone, aralkyle ayant 7 à 12 atomes de carbone, phényle ou phényle substitué avec 1 ou 2 radicaux fluoro, chloro ou alkyle
- 20 ayant 1 à 4 atomes de carbone, à condition que dans un groupement  $-\text{Si}(G_1)_3$ , les divers substituants  $G_1$  soient égaux ou différents et que l'un au moins des substituants  $G_1$  présente un encombrement stérique (tel qu'un groupe tertio-butyle). Des groupes silyle dans le cadre de la
- 25 définition de  $-\text{Si}(G_1)_3$  comprennent les groupes diméthylphénylsilyle, triphénylsilyle, tertio-butyldiméthylsilyle ou méthylphénylbenzylsilyle. En ce qui concerne  $G_1$ , des exemples de groupes alkyle comprennent les groupes méthyle, éthyle, propyle, isobutyle, butyle, sec.-butyle, tertio-
- 30 butyle, etc. Des exemples de groupes aralkyle sont les groupes benzyle, phénéthyle,  $\alpha$ -phényléthyle, 3-phénylpropyle,  $\alpha$ -naphtylméthyle et 2-( $\alpha$ -naphtyl)éthyle. Des exemples de groupes phényle portant un substituant halogéno ou alkyle sont les groupes p-chlorophényle, m-fluorophényle,
- 35 o-tolye, 2,4-dichlorophényle, p-tertio-butylphényle, 4-chloro-2-méthylphényle et 2,4-dichloro-3-méthylphényle. Le groupe tertio-butyldiméthylsilyle est très apprécié comme agent silylant.

Ces groupes silyle sont connus dans l'art antérieur (voir, par exemple, Pierce, "Silylating of Organic Compounds", Pierce Chemical Company, Rockford, Ill. (1968)). Lorsque des produits silylés des schémas ci-dessous doivent être soumis à une purification chromatographique, l'utilisation de groupes silyle connus pour leur instabilité dans les conditions de la chromatographie doit alors être évitée. En outre, lorsque des groupes silyle doivent être introduits sélectivement, on utilise des agents silylants qui sont faciles à obtenir et d'intérêt connu dans des silylations sélectives. Par exemple, on utilise des groupes triphénylsilyle et tertio-butyldiméthylsilyle lorsqu'on désire une introduction sélective. Un groupe silyle particulièrement apprécié à cette fin est le groupe tertio-butyldiméthylsilyle, bien que d'autres groupes silyle soient utilisés de la même façon.

Les groupes protecteurs hydrolysables par un acide, dans le cadre de la définition de  $R_{18}$ , comprennent tout groupe qui remplace un atome d'hydrogène d'hydroxy et qui n'est pas attaqué par les réactifs utilisés dans les transformations impliquées selon l'invention et n'est pas aussi réactif envers eux que ne l'est un groupe hydroxy, et qui peut ensuite être remplacé, par hydrolyse acide, par de l'hydrogène dans la préparation des composés du type prostaglandine. Plusieurs de ces groupes protecteurs sont connus dans l'art antérieur, par exemple le groupe tétrahydropyrannyle et les groupes tétrahydropyrannyle substitués. On renvoie à E.J. Corey, Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research, XII, Organic Synthesis, pages 51-79 (169). Les groupes protecteurs qui se sont montrés utiles comprennent les suivants :

(a) tétrahydropyrannyle ;

(b) tétrahydrofurannyle ; et

(c) un groupe de formule  $-C(OR_{11})(R_{12})-CH(R_{13})(R_{14})$ ,

où  $R_{11}$  est un radical alkyle ayant 1 à 18 atomes de carbone, cycloalkyle ayant 3 à 10 atomes de carbone, aralkyle ayant 7 à 12 atomes de carbone, phényle ou phényle substitué avec 1 à 3 radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone,  $R_{12}$  et



$R_{13}$  sont des groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, phényle, phényle substitué avec 1, 2 ou 3 radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien  $R_{12}$  et  $R_{13}$  forment conjointement un groupe  $-(CH_2)_a-$  ou un groupe  $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c$ ,  
 5 où  $a$  est égal à 3, 4 ou 5 et  $b$  est égal à 1, 2 ou 3, et  $c$  est égal à 1, 2 ou 3, à condition que la somme  $b + c$  soit égale à 2, 3 ou 4 et à condition en outre que  $R_{12}$  et  $R_{13}$  puissent être égaux ou différents, et  $R_{14}$  est l'hydrogène ou le groupe phényle.

10 Lorsque le groupe protecteur de  $R_{18}$  est un groupe tétrahydropyrannyle, le dérivé éther de tétrahydropyrannyle de l'un quelconque des groupements hydroxy des composés intermédiaires de type PG selon l'invention est obtenu par  
 15 réaction du composé contenant le groupe hydroxy avec le 2,3-dihydropyranne dans un solvant inerte, par exemple le dichlorométhane, en présence d'un agent de condensation acide tel que l'acide p-toluènesulfonique ou le chlorhydrate de pyridine. Le dihydropyranne est utilisé en grand excès stoechiométrique, de préférence 4 à 100 fois la quantité  
 20 stoechiométrique. La réaction est normalement achevée en moins d'une heure à 20-50°C.

Lorsque le groupe protecteur est un groupe tétrahydrofurannyle, on utilise le 2,3-dihydrofuranne, comme décrit dans le paragraphe précédent, à la place du  
 25 2,3-dihydropyranne.

Lorsque le groupe protecteur répond à la formule  $-C(OR_{11})(R_{12})-CH-(R_{13})(R_{14})$ , dans laquelle  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les définitions données ci-dessus, on utilise un éther de vinyle ou un composé cyclique ou hétérocyclique  
 30 non saturé, par exemple l'éther de 1-cyclohexène-1-yle et de méthyle ou le 5,6-dihydro-4-méthoxy-2H-pyranne (voir C.B. Reese et collaborateurs, Journal of the Chemical Society 86, 3366 (1967)). Les conditions réactionnelles pour ces éthers de vinyle et ces composés non saturés sont  
 35 semblables à celles qui ont été indiquées ci-dessus pour le dihydropyranne.

Les groupes protecteurs tels que définis ci-dessus sont éliminés par hydrolyse acide dans des condi-

tions douces. Par exemple, on obtient l'hydrolyse du groupe protecteur par réaction avec (1) l'acide chlorhydrique dans le méthanol ; (2) un mélange d'acide acétique, d'eau et de tétrahydrofurane ou (3) l'acide citrique aqueux ou  
5 l'acide phosphorique aqueux dans le tétrahydrofurane, à des températures inférieures à 55°C.

Des agents oxydants convenables pour préparer les composés de l'invention comprennent les suivants : réactif de Jones (acide chromique acidifié, voir Journal  
10 of American Chemical Society, 39 (1946)), réactif de Collins (trioxyde de chrome dans la pyridine, voir Collins et collaborateurs, Tetrahedron Letters, 3363 (1968)), mélanges de trioxyde de chrome dans la pyridine, voir Journal of the American Chemical Society 75, 422 (1953)),  
15 chromate de tertio-butyle dans la pyridine (voir Biological Chemistry Journal, 84, 195 (1962)) et mélanges de dicyclohexylcarbodiimide et de diméthylsulfoxyde (voir Journal of the American Chemical Society, 87, 5661 (1965)).

20 Pour des composés dans lesquels N<sub>1</sub> est le groupe -COOH, l'ester correspondant est converti en son acide libre par l'un quelconque des procédés connus, par exemple par traitement avec de l'hydroxyde de potassium aqueux. A titre de variante, l'acide correspondant peut  
25 être obtenu par hydrolyse enzymatique en utilisant l'estérase élaborée par Plexaura homomalla. Voir, par exemple, W.P. Schneider et collaborateurs, J. Am. Chem. Soc. 99:1222 (1977).

D'autres détails de la présente invention  
30 ressortent des exemples qui suivent.

#### Préparation 1

$\gamma$ -lactone de l'acide 5 $\alpha$ -hydroxy-3 $\alpha$ -(tétrahydropyranne-2-yloxy)-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-cyclopentyl-1-acétique

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXI en composé de formule XXII).  
35

On charge dans un ballon d'un litre équipé d'un tube d'arrivée d'azote, 10,7 g (0,04079 mole) de  $\gamma$ -lactone d'acide 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihydroxy-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-cyclopentyl-1-

acétique et 250 ml de chlorure de méthylène. On dégaze le mélange et on le purge deux fois à l'azote. On ajoute à la solution 0,4 g de chlorhydrate de pyridine, puis 35 ml de dihydropyranne. On agite le mélange réactionnel pendant  
5 6 heures à la température ambiante. On concentre le mélange sous vide à environ 75 ml, on le dilue avec une solution saturée de sel et on l'extrait deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées au bicarbonate de sodium et à la solution saturée de sel,  
10 et concentrées sous vide. Le produit brut est filtré sur 500 g de gel de silice, mis en place et élué avec un mélange à 1:1 d'acétate d'éthyle et d'hexane. On recueille des fractions de 40 ml après une fraction initiale de 700 ml. Les fractions 21-53 sont rassemblées en donnant  
15 13,0 g du produit indiqué dans le titre.

Pics de RMN ( $\text{CDCl}_3$  ; TMS) :  $\delta$  1,23-2,95 (m complexe, 12H) ; 3,25-4,35 (m, 5H) ; 4,52 (s, 2H) ; 4,65 (s, 1H) ; 4,81-5,08 (m, 1H) et 7,35 (s, 5H).

Pics IR ( $\nu$  max ; film) : 2930, 2850, 1770, 1490,  
20 1460, 1360, 1190, 1170, 1110, 1070, 1020, 970, 910, 870, 790 et  $690 \text{ cm}^{-1}$ .

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle :  $R_f=0,37$  dans mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane à 1:1.

## 25 Préparation 2

$\gamma$ -lactol de 5 $\alpha$ -hydroxy-3 $\alpha$ -(tétrahydropyranne-2-yloxy)-2 $\beta$ -(benzylméthyl)-cyclopentyl-1-acétaldéhyde

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXII en composé de formule XXIII).

30 On charge dans un ballon d'un litre à un col, équipé comme dans la Préparation 1, 13,0 g (0,0375 mole) du composé de formule XXII venant de la Préparation 1 et 450 ml de toluène. On dégaze le mélange et on le purge à l'azote, on le refroidit à  $-78^\circ\text{C}$  et on ajoute 43 ml de  
35 DIBAL (hydrure de diisobutylaluminium) dans le toluène. On agite le mélange réactionnel pendant 35 minutes à  $-78^\circ\text{C}$ . L'analyse par chromatographie sur couche mince indique que la réaction est totale. On ajoute à ce mélange réactionnel

200 ml de mélange de tétrahydrofuranne (THF) et d'eau à 1:1. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, on le dilue avec une solution saturée de sel et on l'extraît deux fois à l'éther de diéthyte.

- 5 On lave deux fois les phases organiques avec un mélange à 1:1 d'hydroxyde de sodium normal et d'eau, deux fois avec une solution saturée de sel, et on les déshydrate sur du sulfate de magnésium. Par concentration du mélange sous vide, on obtient 13,09 g du produit indiqué dans le
- 10 titre, sous la forme d'une huile de couleur jaune pâle.

Pics RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS) :  $\delta$  1,30-2,50 (m complexe, 13H) ; 3,21-4,28 (m, 5H) ; 4,35-5,03 (m, 2H) ; 4,53 (s, 2H) ; 5,27-5,74 (m, 1H) ; et 7,40 (s, 5H).

- Pics IR ( $\nu$  max ; film) : 3375 (large s), 2935, 2850, 1440, 1350, 1190, 1110, 1018, 910, 730 et 690  $\text{cm}^{-1}$ .
- 15

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle :  $R_f=0,28$  dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane à 1:1.

### Préparation 3

- 20 5 $\alpha$ -hydroxy-3 $\alpha$ -(tétrahydropyranne-2-yloxy)-2 $\beta$ -(benzyloxy-méthyl)-1 $\alpha$ -[1-(méthoxycarbonyl)-cis-4-hexène-6-yl]-7-cyclopentane

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXIII en composé de formule XXIV).

- 25 On charge dans un ballon à trois cols de 500 ml équipé d'une ampoule à brome et d'une admission d'azote, 6,62 g (0,166 mole) d'hydruide de sodium (qui a été rincé deux fois avec de l'hexane) et 200 ml de DMSO (diméthylsulfoxyde) anhydre. Le mélange est chauffé à 65°C pendant
- 30 1,5 heure, refroidi à la température ambiante et 36,7 g (0,0828 mole) de bromure de 4-carboxybutyltriphénylphosphonium sont ajoutés goutte à goutte, cependant que le mélange se refroidit dans le bain-marie. Le mélange rouge est agité pendant une demi-heure à la température ambiante.
- 35 Une solution de 7,21 g (0,0207 mole) du composé de formule XXIII venant de la Préparation 2 dans 15 ml de tétrahydrofuranne (THF) est ajoutée goutte à goutte. L'analyse par chromatographie sur couche mince indique que la réaction

est terminée au bout d'une heure. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant une durée totale de 2,5 heures et on le désactive avec de l'eau, on le dilue avec une solution saturée de sel et on l'extrait à l'éther de diéthy-  
5 le. On lave la phase organique à l'hydroxyde de sodium et on rassemble toutes les phases aqueuses, on les acidifie à pH 3 avec de l'acide chlorhydrique froid et on les extrait deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de sel,  
10 déshydratées et concentrées sous vide en donnant le 5 $\alpha$ -hydroxy-3 $\alpha$ -(tétrahydropyranne-2-yloxy)-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-1 $\alpha$ -(1-carboxy-cis-4-hexène-6-yl)-cyclopentane brut (formule XXIV ; N<sub>1</sub> = COOH). Ce produit est chromatographié sur 500 g de gel de silice, élué avec un mélange à 40:60 d'acétate  
15 d'éthyle et de "Skellysolve B" (SSB). Des fractions de 40 ml sont recueillies après une fraction initiale de 600 ml. Les fractions 25-80 donnent 9,12 g du composé de formule XXIV (N<sub>1</sub> = COOH) ci-dessus. L'analyse spectrale de ce composé est la suivante :

20                   Pics RMN (CDCl<sub>3</sub> ; TMS) :  $\delta$  1,07-2,48 (m, 18H) ;  
3,05-4,33 (m, 8H) ; 4,51 (s, 2H) ; 4,57-4,77 (m, 1H) ;  
4,24-5,60 (m, 2H) ; 7,33 (s, 5H).

                  Pics IR ( $\nu$  max ; film) : 3450, 2940, 2840, 1705,  
1440, 1330, 1190, 1010, 735 et 675 cm<sup>-1</sup>.

25                   9,12 g (0,0211 mole) du produit du paragraphe précédent, 36,8 ml (0,0211 mole) de diisopropyléthylamine et 10,5 ml (0,169 mole) d'iode de méthyle sont ajoutés à 300 ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est agité à 25°C pendant 24 heures, dilué avec une solution saturée  
30 de sel et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec un mélange de bisulfate de potassium 0,5 M et de solution saturée de sel (1:1) et déshydratée sur du sulfate de magnésium en donnant 8,8 g du produit indiqué dans le titre. L'analyse par chromatographie sur couche  
35 mince de ce produit révèle un R<sub>f</sub> de 0,23 dans un mélange à 35:65 d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B" (mélange commercial essentiellement formé de n-hexane, ayant un point d'ébullition d'environ 60-68°C.

Préparation 4

5-oxo-3 $\alpha$ -(tétrahydropyranne-2-yloxy-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-  
1 $\alpha$ -[1-(méthoxycarbonyl)-cis-4-hexène-6-yl]cyclopentane

On renvoie au schéma B (transformation du  
5 composé de formule XXIV en composé de formule XXV).

On charge dans un ballon de 500 ml à trois cols,  
équipé d'une arrivée d'azote, 8,8 g (0,01971 mole) du  
composé de formule XXIV venant de la Préparation 3 dans  
200 ml d'acétone anhydre et le mélange est dégazé et purgé  
10 deux fois à l'azote, refroidi à -25°C. On ajoute goutte à  
goutte 9,8 ml de réactif de Jones 2,67 M. L'analyse par  
chromatographie sur couche mince indique que la transfor-  
mation est terminée au bout de 45 minutes entre -20 et  
-30°C. On ajoute 12 ml d'isopropanol et on agite le mélange  
15 pendant environ 10 minutes à -25°C, on le dilue avec une  
solution saturée de sel et on l'extraît trois fois à l'éther  
diéthylique. Les phases d'éther sont lavées au bicarbonate  
de sodium (trois fois), avec la solution saturée de sel  
(deux fois), et déshydratées sur du sulfate de magnésium.  
20 Le mélange est concentré sous vide en donnant le produit  
brut indiqué dans le titre. Ce mélange est dissous dans  
du chlorure de méthylène et la solution est chromatographiée sur  
300 g de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange à 35:65  
d'acétate d'éthyle et d'hexane. On recueille une fraction initiale  
25 de 340 ml, puis des fractions de 40 ml. Les fractions 11-  
25 donnent 7,20 g du produit pur indiqué dans le titre.

Pics RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS) :  $\delta$  1,27-2,50 (m, 18H) ;  
3,26-3,83 (m, 5H) ; 3,65 (s, 3H) ; 4,40-4,65 (m, 1H) ;  
4,49 (s, 2H) ; 5,20-5,43 (m, 2H) et 7,33 (s, 5H).

30 Pics IR ( $\nu$  max ; film) : 2930, 2850, 1738, 1458,  
1432, 1360, 1317, 1200, 1150, 1075, 1035, 970, 910, 870,  
820, 740 et 700 cm<sup>-1</sup>.

L'analyse par chromatographie sur couche mince  
révèle un R<sub>f</sub> de 0,39 dans un mélange d'acétate d'éthyle  
35 et d'hexane à 35:65.

Préparation 5

5-oxo-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-1 $\alpha$ -[1-(méthoxycarbonyl)-cis-4-hexène-6-yl]-3-cyclopentène

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXV en composé de formule XXVI).

A. 5-oxo-3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-1 $\alpha$ -[méthoxycarbonyl)-cis-4-hexène-6-yl]-cyclopentane

On ajoute 7,2 g (0,0162 mole) du composé de formule XXV venant de la Préparation 4 à 200 ml d'une solution formée d'acide acétique, d'eau et de tétrahydrofuranne à 20:10:3. Le mélange réactionnel est agité à 25°C pendant 18 heures et à 45°C pendant 2 heures, dilué avec une solution saturée de chlorure de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, deux fois au bicarbonate de sodium, et avec une solution saturée de sel. La phase organique est ensuite déshydratée sur du sulfate de sodium en donnant le produit brut indiqué dans le titre. L'échantillon brut est chargé sur une colonne de 300 g de gel de silice et élué avec une solution à 35:65 d'acétate d'éthyle dans le "Skellysolve B". Après une fraction initiale de 340 ml, on recueille des fractions de 40 ml. Les fractions 25-70 contiennent le produit indiqué dans le titre.

Pics RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS) :  $\delta$  1,44-2,69 (m, 12H) ; 3,10 (s, 1H) ; 3,34-4,40 (m, 3H) ; 3,63 (s, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; 5,22-5,50 (m, 2H) et 7,33 (s, 5H).

Pics IR (v max ; film) : 3440, 2890, 2860, 1740, 1490, 1450, 1430, 1360, 1310, 1150, 1090, 1070, 1030, 910, 860, 740 et 700 cm<sup>-1</sup>.

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle : R<sub>f</sub> = 0,15 dans un mélange d'acétate d'éthyle: "Skellysolve B" à 35:65.

B. 5-oxo-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-1 $\alpha$ -[1-(méthoxy-carbonyl)-cis-4-hexène-6-yl]-7-3-cyclopentane

On ajoute 10,7 ml de pyridine, puis 9,3 ml d'anhydride trifluoracétique à une solution sous agitation de 4,79 g (0,0133 mole) du produit du paragraphe précédent dans 95 ml de chlorure de méthylène qui a été dégazé et purgé à l'azote et refroidi à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 minutes à 0°C. On ajoute goutte à goutte 18,5 ml de triéthylamine. On agite le mélange réactionnel pendant 20 minutes à 0°C. On ajoute ensuite 18,6 ml de triéthylamine. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 2 heures et à la température ambiante pendant une demi-heure et à 40°C pendant une heure. On dilue le mélange réactionnel avec une solution saturée de sel et une solution froide de bisulfate de potassium 0,5 M et on l'extrait deux fois à l'éther. Les phases d'éther sont lavées avec du bisulfate de potassium 0,5 M, une solution saturée de sel, du bicarbonate de sodium, la solution saturée de sel, et déshydratées sur du sulfate de magnésium. La solution dans l'éther est concentrée sous vide et le résidu est chargé sur une colonne de 400 g de gel de silice mis en place et élué avec un mélange à 25:75 d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B". Après avoir recueilli une fraction initiale de 400 ml, on recueille des fractions de 40 ml. Les fractions 29-70 contiennent 5,0 g du produit indiqué dans le titre.

Pics RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS) :  $\delta$  0,96-2,55 (m, 10H) ; 3,15-3,73 (m, 2H) ; 3,64 (s, 3H) ; 4,54 (s, 2H) ; 5,26-5,54 (m, 2H) ; 6,20 (dd, J=2 et 6Hz, 1H) ; 7,32 (s, 5H) ; 7,67 (dd, J=2 et 6Hz, 1H).

Pics IR ( $\nu$  max ; film) : 2925, 2850, 1725, 1700, 1645, 1590, 1450, 1430, 1350, 1195, 1140, 1010, 870, 740 et 700 cm<sup>-1</sup>.

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle : R<sub>f</sub> = 0,38 dans un mélange d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve E" à 25:65.



Préparation 6

5-oxo-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-1 $\alpha$ -[1-(méthoxycarbonyl)-cis-4-hexène-6-yl]-3 $\alpha$ -méthylcyclopentane

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXVI en composé de formule XXVII).

On charge 4,72 g (0,02476 mole) d'iodure cuivreux et 200 ml d'éther de diéthyte dans un ballon de 500 ml à trois cols, séché à l'étuve, équipé d'une ampoule à brome et d'une arrivée d'azote. On refroidit le mélange à 0°C et on y ajoute goutte à goutte 38,1 ml de méthyl-lithium 1,3 M dans l'éther de diéthyte. Le mélange réactionnel initialement jaune foncé devient une solution incolore. On ajoute 4,24 g (0,0124 mole) du composé de formule XXVI de la Préparation 5 dans 40 ml d'éther de diéthyte. On agite le mélange réactionnel pendant 15 minutes à 0°C et on le désactive avec 13 ml d'acide acétique, on le dilue avec une solution saturée de sel et on l'extraie à l'éther de diéthyte. Les phases d'éther sont lavées quatre fois avec du carbonate de sodium saturé, et de nouveau avec la solution saturée de sel. Le mélange est déshydraté sur du sulfate de magnésium et concentré sous vide. On charge le produit brut sur 400 g de gel de silice que l'on élue avec un mélange d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B" à 20:80. Après une fraction initiale de 300 ml, on recueille des fractions de 40 ml. Le produit indiqué dans le titre est trouvé dans les fractions 27-45.

Pics RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS) :  $\delta$  1,10 (d, 3H) ; 1,30-2,49 (m, 13H) ; 3,57 (d, 2H) ; 3,65 (s, 3H) ; 4,50 (s, 2H) ; 5,17-5,42 (m, 2H) ; 7,33 (s, 5H).

Pics IR (v max ; film) : 2950, 2850, 1730, 1450, 1430, 1355, 1240, 1200, 1150, 1090, 740 et 700 cm<sup>-1</sup>.

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle : R<sub>f</sub> = 0,24 dans un mélange d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B" à 25:75.

Préparation 7

5 $\alpha$ -hydroxy-3 $\alpha$ -méthyl-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-1 $\alpha$ -[méthoxy-carbonyl]-cis-4-hexène-6-yl<sub>7</sub>cyclopentane

On renvoie au schéma B (transformation du  
5 composé de formule XXVII en composé de formule XXVIII).

On charge dans un ballon à trois cols de 100 ml  
séché à l'étuve, équipé d'une ampoule à brome et d'une  
arrivée d'azote, 12,9 ml de L-Selectride<sup>®</sup>, et on refroidit  
à -78°C. On ajoute goutte à goutte 3,09 g (18,6 mmoles)  
10 du composé de formule XXVII venant de la Préparation 7  
dans 12 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à -78°C. L'analyse par chromatographie sur couche mince indique que la réaction est terminée. On ajoute goutte à goutte 3,1 ml d'hydroxyde  
15 de sodium 1N et 3,1 ml de peroxyde d'hydrogène à 30 %  
tout en maintenant le mélange réactionnel à 0°C. On agite le mélange réactionnel pendant 15 minutes à 0°C, on le dilue avec de l'eau et on l'extrait à l'éther de diéthyle.  
Les phases d'éther sont lavées avec de l'hydroxyde de  
20 sodium 1N et trois fois avec une solution saturée de sel.  
La phase d'éther est déshydratée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le produit brut dissous dans du chlorure de méthylène est chargé sur une colonne de 400 g de gel de silice. La colonne est éluée avec un  
25 mélange de 24 % d'acétate d'éthyle, 74 % de "Skellysolve B" et 1 % d'acide acétique. Après une fraction initiale de 450 ml, on recueille des fractions de 40 ml. Le produit est localisé dans les fractions 20-35.

Pics RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS) :  $\delta$  1,10 (d, 3H) ; 1,17-  
30 2,45 (m, 14H) ; 3,50 (d, 2H) ; 3,71 (s, 3H) ; 4,05-4,27  
(m, 1H) ; 4,57 (s, 2H) ; 5,16-5,67 (m, 2H) et 7,37 (s, 5H).

Pics IR (v max ; film) : 3450, 2925, 2850, 1730,  
1485, 1455, 1440, 1360, 1317, 1245, 1205, 1100, 1025, 740  
et 700 cm<sup>-1</sup>.

35 L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle : Rf = 0,14 dans un mélange d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B" à 1:3.

Préparation 8

5 $\alpha$ -hydroxy-3 $\alpha$ -méthyl-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-1 $\alpha$ -[1-(méthoxycarbonyl)-5-oxohex-6-yl]cyclopentane

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXVIII en composé de formule XXIX).

A. (15,5R)-oxa-3 $\xi$ -[1-(méthoxycarbonyl)-4 $\xi$ -iodobut-1-yl]-6 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-7 $\alpha$ -méthylbicyclo[3.3.0]octane

On charge dans un ballon à un col d'un litre, équipé d'une arrivée d'azote, 220 g (6,629 mmoles) du composé de formule XXVIII venant de la Préparation 7. On ajoute 100 ml de chlorure de méthylène et 1,4 g (13,16 mmoles) de bicarbonate de sodium. On refroidit la solution à 0°C et on y ajoute en 1 minute 1,59 g d'iode. On agite le mélange pendant 50 minutes à 0°C et on le dilue avec 65 ml de sulfite de sodium à 10 %. On sépare la phase organique et on réextrait les phases aqueuses avec du chloroforme. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de sel et concentrées sous vide en donnant le produit brut indiqué dans le titre. Ce produit est chargé sur une colonne de 150 g de gel de silice, mis en place et élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B" à 25:75. Après une fraction de 200 ml, on recueille des fractions de 20 ml. Les fractions 10-21 contiennent le produit indiqué dans le titre.

Pics RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS) :  $\delta$  1,01 (d, 3H) ; 1,17-2,68 (m, 14H) ; 3,22-4,73 (m, 4H) ; 3,70 (s, 3H) ; 4,51 (s, 2H) et 7,34 (s, 5H).

Pics IR ( $\nu$  max ; film) : 2940, 2850, 1730, 1485 1455, 1365, 1200, 1160, 1100, 730 et 700 cm<sup>-1</sup>.

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle : R<sub>f</sub> = 0,22 et 0,24 (isomères de position C-5) dans un mélange d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B" à 25:75.

B. 5 $\alpha$ -hydroxy-3 $\alpha$ -méthyl-2 $\beta$ -(benzyloxyméthyl)-  
1 $\alpha$ -[1-(méthoxycarbonyl)-5-oxohex-6-yl]-  
cyclopentane

On ajoute 5 ml de DBN à une solution de 2,45 g  
5 (5,037 mmoles) du produit du paragraphe précédent dans  
125 ml de toluène. On agite le mélange réactionnel sous  
atmosphère d'azote pendant 48 heures à la température  
ambiante, puis on le chauffe à 40°C pendant 4 heures et  
à la température ambiante pendant 16 heures. On dilue le  
10 mélange réactionnel avec une solution saturée de sel, on  
l'extrait deux fois à l'acétate d'éthyle et on lave les  
extraits rassemblés avec une solution saturée de sel, du  
bisulfate de potassium 0,5M, une solution aqueuse saturée  
de bicarbonate de sodium et de nouveau la solution saturée  
15 de sel. L'extrait est finalement déshydraté sur du sulfate  
de sodium et concentré sous vide en donnant une huile de  
couleur vert pâle. Cette huile est dissoute dans 50 ml  
d'acétone et amenée à réagir avec 10 ml d'eau et 1 ml  
d'acide chlorhydrique 1N. Au bout d'une heure et demie,  
20 le mélange réactionnel est dilué avec la solution saturée  
de sel et extrait à l'acétate d'éthyle. L'extrait est  
lavé avec la solution saturée de sel et déshydraté sur  
du sulfate de magnésium en donnant le produit brut indiqué  
dans le titre. Le produit est chargé sur une colonne de  
25 150 g de gel de silice, mis en place et élué avec un mélange  
à 35:65 d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B". On re-  
cueille des fractions de 20 ml, et les fractions 31-63  
contiennent le produit indiqué dans le titre.

Pics RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS) :  $\delta$  1,03 (d, 3H) ; 1,13-  
30 2,74 (m, 16H) ; 3,28-3,52 (m, 2H) ; 3,64 (s, 3H) ; 4,27-  
4,68 (m, 3H) et 7,31 (s, 5H).

L'analyse par chromatographie sur couche mince  
révèle : R<sub>f</sub> = 0,29 dans un mélange d'acétate d'éthyle et  
"Skellysolve B" à 25:75.

Préparation 9

(15,5R)-2-oxa-3 $\xi$ -méthoxy-3 $\xi$ -[1-(méthoxycarbonyl)-but-4-yl]-6 $\beta$ -hydroxyméthyl-7 $\alpha$ -méthylbicyclo[3.3.0]octane

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXIX en composé de formule XXX).

Un mélange de 0,79 g (2,098 moles) du composé de formule XXIX venant de la Préparation 8, 20 ml de méthanol et un total de 300 mg de catalyseur à 10 % de palladium fixé sur du carbone, est hydrogéné pendant environ 2 heures. Un volume total de 54,2 ml d'hydrogène est absorbé. L'absorption calculée est de 52 ml. Le produit est filtré sur Celite® et concentré sous vide. Le résidu brut est dilué avec 30 ml de méthanol et une quantité catalytique d'acide p-toluènesulfonique, et agité pendant 1 heure à la température ambiante sous atmosphère d'azote, puis de la triéthylamine est ajoutée. Le mélange est concentré sous vide et chargé sur une colonne contenant 130 g de gel de silice mis en place et élué avec un mélange à 1:1 d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B" contenant 1 % de triéthylamine. On rassemble les fractions 26 à 60 qui donnent le produit indiqué dans le titre.

Pics RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS) :  $\delta$  0,80-2,66 (m, 19H) ; 3,23 (s, 3H) ; 3,33-3,82 (m, 2H) ; 3,73 (s, 3H) et 4,46-4,57 (m, 1H).

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle : R<sub>f</sub> = 0,22 et 0,26 (isomères en position C-3) dans un mélange d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B" à 50:50.

Préparation 10

Méthylacétal de l'ester méthylique de (11R)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-15-déhydro-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXX en composé de formule XXXI).

On charge dans un ballon à 3 cols de 250 ml 30 ml de tétrahydrofurane refroidi à 0°C et on ajoute 0,18 g d'une dispersion à 60 % d'hydrure de sodium dans une huile. On ajoute 1,1 g (4,52 mmoles) de 2-oxo-3,3-diméthyl-heptylphosphonate de diméthyle dans 5 ml de tétrahydro-

furanne. On agite le mélange réactionnel pendant 5 minutes à 0°C et pendant 1 heure à la température ambiante, puis on le refroidit à 0°C.

- On charge 80 ml de chlorure de méthylène et
- 5 2,19 ml de pyridine (27,12 mmoles) dans un ballon à 3 cols de 250 ml équipé d'une arrivée d'azote et on refroidit le mélange à 0°C. En agitant énergiquement, on ajoute 1,36 g de trioxyde de chrome et on agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes. On ajoute 0,68 g
- 10 (2,26 mmoles) de l'alcool de formule XXX venant de la Préparation 9 dans une petite quantité de chlorure de méthylène. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 45 minutes, puis on le refroidit à 0°C. On décante le mélange à travers un entonnoir à poudre ren-
- 15 fermant un tampon de laine de verre, dans l'anion phosphonate préparé ci-dessus. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 2 heures, puis on ajoute encore à la solution 4,52 mmoles d'anion phosphonate. Une heure plus tard, il ne reste pas d'aldéhyde. On verse le
- 20 mélange réactionnel dans un mélange à 1:1 de solution saturée de sel et de solution saturée de carbonate de sodium et on l'extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. On rassemble les phases organiques, on les lave avec la solution saturée de sel, on les déshydrate sur du sulfate
- 25 de sodium et on les concentre sous vide pour obtenir le produit brut indiqué dans le titre. On charge le produit brut en solution dans du "Skellysolve B" sur une colonne de 130 g de gel de silice mis en place avec un mélange de 15 % d'acétate d'éthyle, 84 % de "Skellysolve B" et
- 30 1 % de triéthylamine. On élue l'échantillon avec un mélange de 20 % d'acétate d'éthyle, 79 % de "Skellysolve B" et 1 % de triéthylamine. On recueille des fractions de 20 ml. Le produit indiqué dans le titre se situe dans les fractions 20-37.
- 35 Pics RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS) :  $\delta$  0,87 (d, 3H) ; 1,10 (s, 6H) ; 0,64-2,60 (m, 24H) ; 3,09 et 3,12 (2s, 3H, isomères en position C-6) ; 3,62 (s, 3H) ; 4,31-4,64 (m, 1H) et 6,45-6,86 (m, 2H).

Pics IR ( $\nu$  max ; film) : 2950, 2860, 1735, 1665, 1618, 1460, 1370, 1315, 1240, 1170, 1045 et  $985\text{ cm}^{-1}$ .

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle :  $R_f = 0,41$  dans un mélange d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B" à 25:75.

#### Préparation 11

15-acétate de l'ester méthylique de (11R,5RS)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXXI en composé de formule XXXII).

A. Méthylacétal de l'ester méthylique de (11R,15RS)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>

Un mélange de 0,8 g (1,89 mmole) du composé de formule XXXI venant de la Préparation 10 dans 15 ml de méthanol est refroidi à  $0^\circ\text{C}$ . On ajoute 0,14 g (3,69 mmoles) de borohydrure de sodium. On agite la solution pendant 30 minutes à  $-20^\circ\text{C}$  lorsque l'analyse par chromatographie sur couche mince révèle qu'il ne reste pas de matière de départ. On verse le mélange réactionnel dans une solution saturée de sel, on l'extrait deux fois à l'acétate d'éthyle et on lave avec la solution saturée de sel les phases organiques rassemblées, on les déshydrate sur du sulfate de magnésium et on les concentre sous vide pour obtenir 0,8 g du produit brut indiqué dans le titre.

Pics RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS) :  $\delta$  0,51-2,57 (m, 3,4H) ; 3,17 et 3,20 (2s, 3H, isomères en position C-6) ; 3,70 (s, 3H) ; 3,67 (m, 1H) ; 4,27-4,73 (m, 1H) et 5,33-5,61 (m, 2H).

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle :  $R_f$  0,20, 0,24 et 0,28 (isomères en positions C-6 et C-15) dans un mélange d'acétate d'éthyle et de "Skellysolve B" à 25:75.

B. 15-acétate de l'ester méthylique de (11R,15RS)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXXI en composé de formule XXXII).

Un mélange de 0,8 g (1,89 mmole) du produit du paragraphe précédent, 12 ml de pyridine et 1,2 ml d'anhydride acétique est agité sous atmosphère d'azote pendant 1 heure. On ajoute une quantité catalytique de 4-diméthyl-aminopyridine. On agite le mélange réactionnel pendant encore 4 heures lorsque l'analyse par chromatographie sur couche mince indique que la réaction est totale. On dilue le mélange réactionnel avec du bisulfate de potassium 0,5M et on l'extrait deux fois à l'acétate d'éthyle. Les extraits rassemblés sont lavés avec du bisulfate de potassium 0,5M, une solution saturée de sel, et déshydratés sur du sulfate de magnésium, puis concentrés sous vide en donnant le composé 6-méthoxy du méthylacétal protégé en C-15. On achève le traitement et on dilue le produit brut avec 30 ml d'une solution d'eau, d'acide acétique et de THF dans la proportion de 20:10:3 et on le conserve dans un congélateur (-20°C) pendant la nuit. On dilue le mélange réactionnel avec de la saumure et on l'extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et une fois avec une solution saturée de sel, et déshydratées sur du sulfate de magnésium. On concentre enfin le mélange sous vide et on le soumet à une distillation azéotrope avec du toluène pour éliminer l'acide acétique en excès, ce qui donne le produit indiqué dans le titre.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  0,53-2,64 (m, 37H) ; 3,68 (s, 3H) ; 4,17-4,74 (m, 1H) ; 4,89-5,10 (m, 1H) et 5,28-5,53 (m, 2H).

### 30 Exemple 1

15-acétate de l'ester méthylique de (11R)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-PGE<sub>1</sub> et 15-acétate de l'ester méthylique de (11R,15S)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-PGE<sub>1</sub>

On renvoie au schéma B (transformation du composé de formule XXXII en composé de formule XXXIII).

On ajoute 0,94 ml (2,52 mmoles) de réactif de Jones à une solution de 0,8 g (1,89 mmole) du composé de formule XXXII venant de la Préparation 11 dans 25 ml d'acé-



tone qui a été refroidie à  $-25^{\circ}\text{C}$  dans un ballon à 3 cols de 100 ml. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à  $-25^{\circ}\text{C}$  et on ajoute de l'isopropanol (environ 1,3 ml) pour désactiver le mélange réactionnel. On agite le mélange réactionnel pendant 10 minutes à  $-25^{\circ}\text{C}$ , on le dilue avec la solution saturée de sel, et on l'extrait trois fois à l'éther de diéthylique. Les phases d'éther sont lavées trois fois au bicarbonate de sodium, trois fois avec la solution saturée de sel, et déshydratées sur du sulfate de magnésium. Le mélange est finalement concentré sous vide en donnant les produits bruts indiqués dans le titre. Les produits bruts sont purifiés par chromatographie en phase liquide à haute performance, l'élution étant effectuée avec un mélange à 25:75 d'acétate d'éthyle et d'hexane (fractions de 20 ml). L'isomère le moins polaire (formule XXXIII :  $\text{M}_1 = -(\text{CH}_2)_3-$  ;  $\text{N}_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$  ;  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{E}_1 = \text{trans-CH=CH-}$  ;  $\text{Q}_1 = \alpha\text{-OCOCH}_3$ ,  $\beta\text{-H}$  ;  $\text{L}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$  ;  $\text{R}_2 = -(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ) a été isolé dans les fractions 63-86 et a présenté des absorptions RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS) à  $\delta$  0,78 et 0,82 (2s, 6H) ; 1,01 (d, 3H) ; 1,08-2,62 (m, 24H) ; 1,98 (s, 3H) ; 3,59 (s, 3H) ; 4,88-5,01 (m, 1H) et 5,32-5,48 (m, 2H).

Pics IR ( $\nu$  max ; film) : 2955, 2875, 1730, 1450, 1430, 1240, 1165, 1010, 970 et  $785\text{ cm}^{-1}$ .

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle :  $\text{Rf} = 0,19$  dans un mélange acétate d'éthyle:hexane à 25:75.

L'isomère le plus polaire (formule XXXIII ;  $\text{Q}_1 = \alpha\text{-H}$ ,  $\beta\text{-OCOCH}_3$ ) est isolé dans les fractions 87-107 et présente des absorptions RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS) à  $\delta$  0,79 (s, 6H) ; 1,02 (d, 3H) ; 1,08-2,64 (m, 24H) ; 1,98 (s, 3H) ; 3,40 (s, 3H) ; 4,87-5,02 (m, 1H) ; 5,34-5,47 (m, 2H).

Pics IR ( $\nu$  max ; film) : 2940, 2875, 1730, 1460, 1430, 1365, 1240, 1165, 1025 et  $970\text{ cm}^{-1}$ .

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle :  $\text{Rf} = 0,16$  dans un mélange acétate d'éthyle-hexane à 25:75.

Exemple 2

(11R)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-PGE<sub>1</sub>

Une solution de 0,36 g de l'isomère le moins polaire venant de l'exemple 1 dans 10 ml d'hydroxyde de potassium à 5 % dans un mélange méthanol-eau à 9:1 est agitée à la température ambiante sous atmosphère d'azote pendant 4 heures, l'analyse par chromatographie sur couche mince indiquant alors que la réaction est totale. Le mélange réactionnel est dilué avec la solution saturée de sel, acidifié à pH 2 avec du bisulfate de potassium 0,5 M et extrait deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec la solution saturée de sel, concentrées sous vide en donnant le produit indiqué dans le titre. Le produit brut en solution dans du chlorure de méthylène est chargé sur une colonne de 10 g de gel de silice lavé avec un acide, mis en place et élué avec un mélange à 40:60 d'acétate d'éthyle et d'hexane. On recueille des fractions de 20 ml et on rassemble les fractions contenant le composé pur indiqué dans le titre pour obtenir 0,298 g de ce composé.

Pics RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS) :  $\delta$  0,77 et 0,83 (2s, 6H) ; 0,87-2,79 (m, 27H) ; 3,80 (d, 1H) ; 4,47 (large s, 2H) et 5,42-5,62 (m, 2H).

Pics IR ( $\nu$  max ; film) : 3450, 2950, 2870, 1735, 1470, 1440, 1405, 1370, 1275, 1247, 1095, 1015 et 975 cm<sup>-1</sup>.

L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle : R<sub>f</sub>=0,20 dans un mélange contenant 40 % d'acétate d'éthyle, 59 % de "Skellysolve B" et 1 % d'acide acétique.

L'analyse du spectre de masse donne les résultats suivants :

Calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>O<sub>5</sub>Si : 439,2336

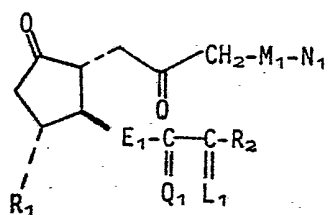
Trouvé : 439,2350.

D'autres ions sont observés à m/e 73, 57, 75, 111, 55, 129, 231, 97, 182 et 175.

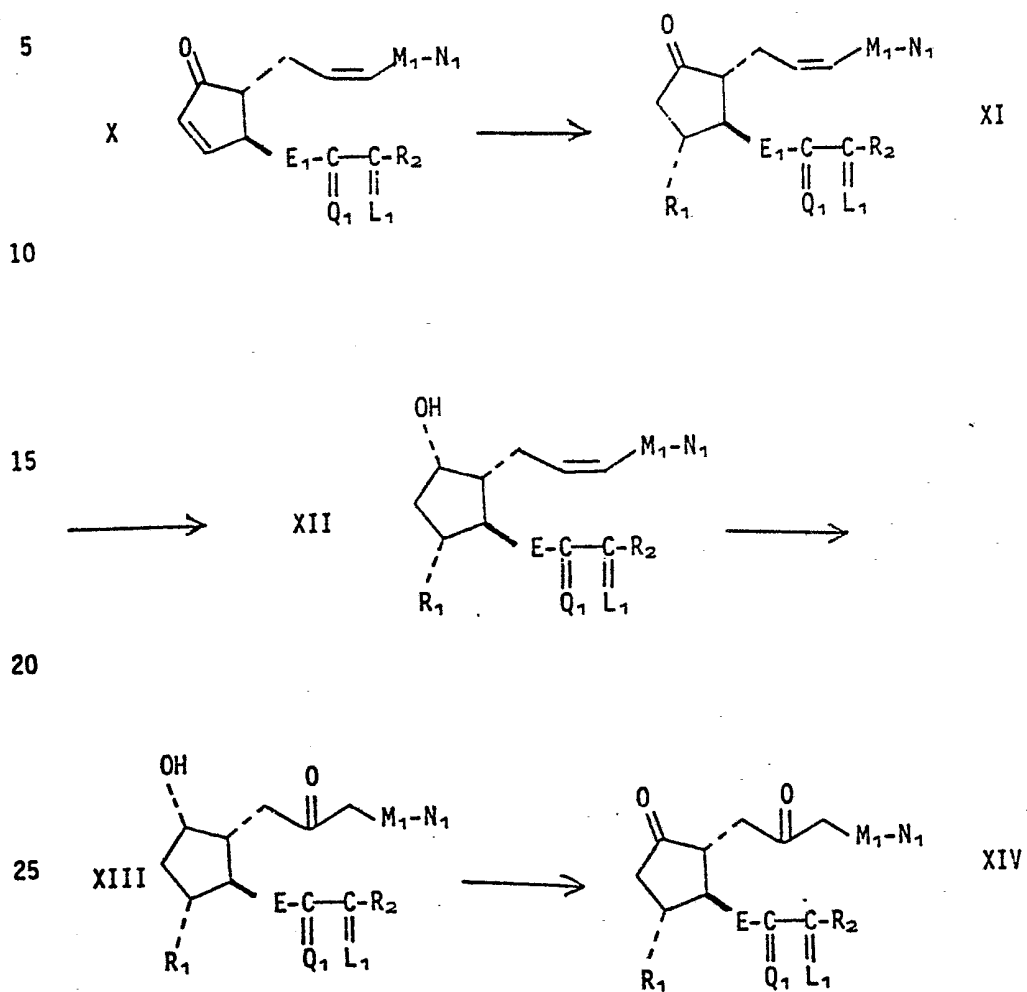
FORMULE

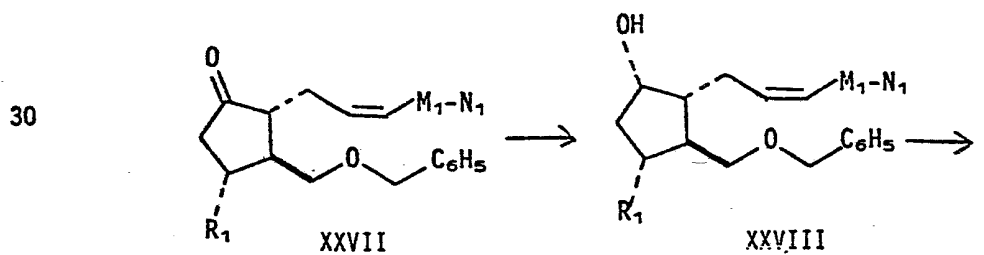
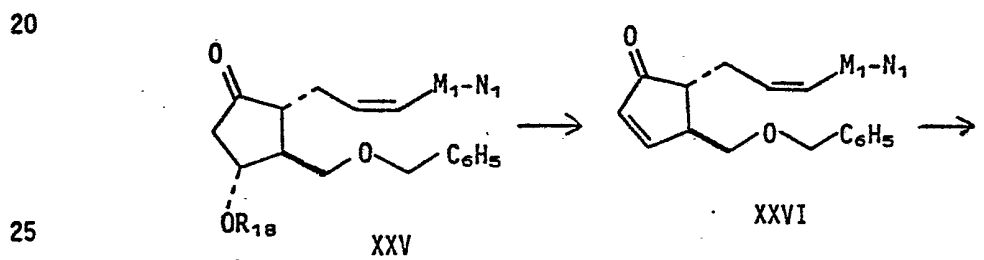
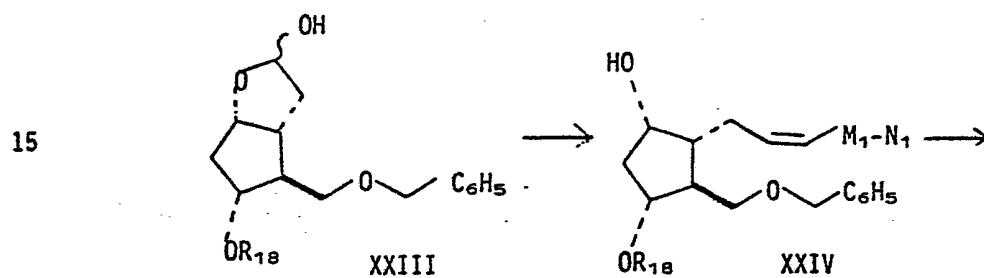
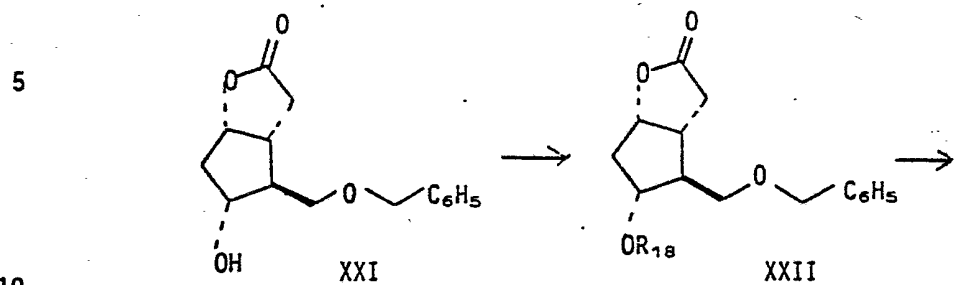
5

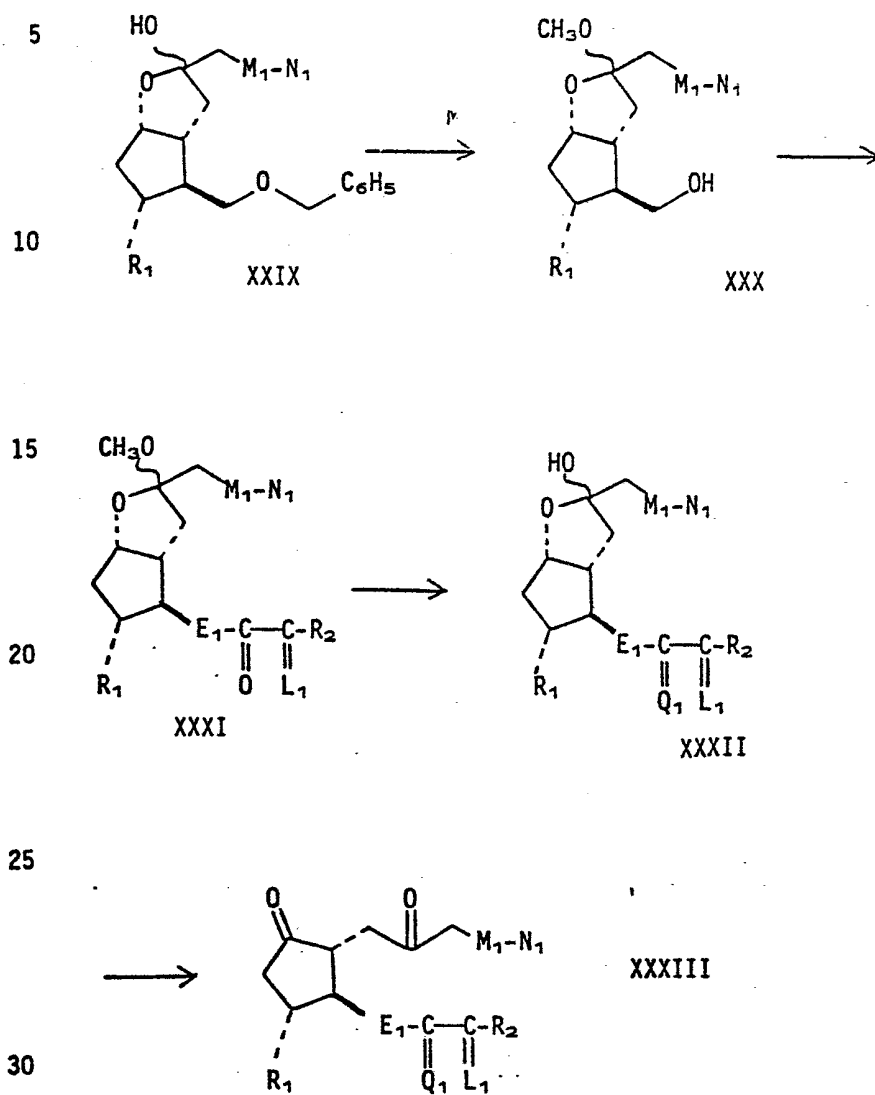
10



I

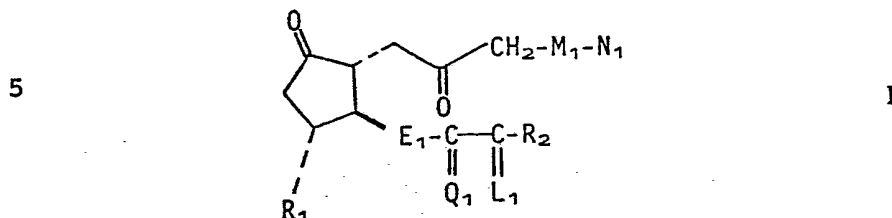
SCHEMA A

SCHEMA B

SCHEMA B (Suite)

REVENDICATIONS

1. Un composé de formule I :



10

ou un énantiomère ou un mélange racémique d'énantiomères de ce composé ; formule dans laquelle :

$M_1$  a la valeur suivante :

- 15
- (1)  $-(CH_2)_d-C(R_3)_2-$  ;
  - (2)  $-CH_2-O-CH_2-Y_1-$  ;
  - (3) *cis*- $CH_2-CH=CH-$  ; ou
  - (4) *trans*- $CH_2-CH=CH-$  ;

$N_1$  a la valeur suivante :

- 20
- (1)  $-COOR_4$  ;
  - (2)  $-CH_2OR_8$  ;
  - (3)  $-CH_2NR_5R_6$  ;
  - (4)  $-CO-NR_5R_6$  ;
  - (5)  $-CN$  ;
  - (6)  $-COR_1$  ; ou
  - (7)  $-COCH_2OH$  ;
- 25

$E_1$  a la valeur suivante :

- 30
- (1) *trans*- $CH=CH-$  ;
  - (2) *cis*- $CH=CH-$  ;
  - (3)  $-C\equiv C-$  ; ou
  - (4)  $-CH_2-CH_2-$  ;

$Q_1$  a la valeur suivante :

- (1)  $\alpha-OR_8:\beta-R_7$  ;
- (2)  $\alpha-R_{17}:\beta-OR_8$  ;
- (3) oxo ; ou
- (4)  $\alpha-H:\beta-H$  ;

5

$L_1$  a la valeur suivante :

- (1)  $\alpha-R_9:\beta-R_{10}$  ;
- (2)  $\alpha-R_{10}:\beta-R_9$  ;
- (3)  $\alpha-OR_8:\beta-R_7$  ; ou
- (4)  $\alpha-R_7:\beta-OR_8$  ;

10

$R_1$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ;

$R_2$  a la valeur suivante :

- (1)  $-O-(PhX)$  ;
- (2)  $-C_{pH_{2p}}-(PhX)$  ;
- (3)  $-C_{mH_{2m}}-(DZ)$  ;
- (4)  $-C_{pH_{2p+1}}$  ;
- (5)  $-CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)_2$  ;
- (6)  $-C_{aH_{2a}}-O-C_{bH_{2b+1}}$  ;
- (7)  $-O-(T)$  ; ou
- (8)  $-C_{pH_{2p}}-(Py)$  ;

15

20

où  $(PhX)$  est un groupe phényle portant zéro à

3 des substituants suivants :

- (1)  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- (2) chloro ;
- (3) fluoro ;
- (4) bromo ;
- (5) nitro ;
- (6) trifluorométhyle ; ou
- (7)  $OR_8$  ;

25

30

$DZ$  est un groupe cycloaliphatique en  $C_3$  à  $C_6$  portant zéro à 3 des substituants suivants :

- (1)  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- (2) chloro ;
- (3) fluoro ;
- (4) bromo ;
- (5) nitro ;
- (6) trifluorométhyle ; ou
- (7)  $OR_8$  ;

35



T est le groupe 3-thiényle ;

Py est un groupe 2, 3 ou 4-pyridinyle ;

R<sub>3</sub> représente

- (1) hydrogène ;
- (2) fluoro ; ou
- (3) méthyle ;

R<sub>4</sub> représente

- (1) hydrogène ;
- (2) (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyle ;
- (3) (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)cycloalkyle ;
- (4) (C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)aralkyle ;
- (5) phényle ;
- (6) phényle, mono-, di- ou trisubstitué par un radical chloro ou alkyle ayant 1 à 3 atome de carbone, ou
- (7) un cation pharmacologiquement acceptable, ou
- (8) un groupe phényle substitué en para par un substituant
- (a) -NHCO-R<sub>25</sub> ;
- (b) -O-CO-R<sub>26</sub> ;
- (c) -O-CO-R<sub>24</sub> ;
- (d) -O-CO-(p-Ph)-R<sub>27</sub> ; ou
- (e) -CH=N-NH-CO-NH<sub>2</sub> ;

25 où R<sub>24</sub> est un groupe phényle ou acétamidophényle ; R<sub>25</sub> est un groupe méthyle, phényle, acétamidophényle, benzamido-phényle ou amino, R<sub>26</sub> est un groupe méthyle, amino ou méthoxy ; R<sub>27</sub> est l'hydrogène ou le groupe acétamido ; et (p-Ph) est un groupe 1,4-phénylène ; R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont identi-

30 ques ou différents et ont la valeur suivante :

- (1) hydrogène ;
- (2) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- (3) (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle ; ou
- (4) (C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)aralkyle ;

R<sub>7</sub> a la valeur

- (1) hydrogène ; ou
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle ;

chaque substituant  $R_8$  qui apparaît a la même valeur ou une valeur différente, à savoir

- 5 (1) hydrogène ;  
 (2)  $(C_1-C_4)$ alkyle ; ou  
 (3)  $-COR_{13}$  ;

$R_9$  et  $R_{10}$  sont égaux ou différents et ont la valeur suivante :

- 10 (1) hydrogène ;  
 (2)  $(C_1-C_4)$ alkyle ; ou  
 (3) fluoro ;

$R_{13}$  a la valeur suivante :

- 15 (1) hydrogène ;  
 (2)  $(C_1-C_{12})$ alkyle ;  
 (3)  $(C_3-C_{10})$ cycloalkyle ;  
 (4)  $(C_7-C_{12})$ aralkyle ;  
 (5) phényle ; ou  
 (6) phényle substitué ;

$R_{17}$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ;

$Y_1$  représente

- 20 (1) une liaison de valence ; ou  
 (2) un groupe  $-(CH_2)_r-$  ;  
 $\underline{d}$  est un nombre entier de 0 à 5 ;  
 $\underline{p}$  est un nombre entier de 0 à 8 ;  
 $\underline{m}$  est un nombre entier de 0 à 3 ;  
 25  $\underline{q}$  est un nombre entier de 3 à 6 ;  
 $\underline{a}$  est un nombre entier de 0 à 2 ;  
 $\underline{b}$  est un nombre entier de 1 à 5 ; et  
 $\underline{r}$  est le nombre entier 1 ou 2.

2. Composé suivant la revendication 1, dans

- 30 lequel  $N_1$  est un groupe  $-COOH$  ou  $-COOCH_3$  ;  $M_1$  est un groupe  $-(CH_2)_2-C(R_3)_2-$  ou  $trans-CH_2-CH=CH-$ , où  $R_3$  est l'hydrogène ou le radical fluoro ;  $R_1$  est un groupe méthyle ;  $Q_1$  est un groupe  $\alpha-OR_8:\beta-R_7$  ou  $\alpha-R_7:\beta-OR_8$ , où  $R_7$  et  $R_8$  sont l'hydrogène ou le radical méthyle ;  $L_1$  est un groupe  $\alpha-R_9:\beta-R_{10}$ ,  
 35  $\alpha-R_{10}:\beta-R_9$ ,  $\alpha-OR_8:\beta-R_7$  ou  $\alpha-R_7:\beta-OR_8$ , où  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_{10}$  sont l'hydrogène ou le radical méthyle, et  $R_2$  est un groupe  $-O-(PhX)$ , dans lequel  $PhX$  est un radical métachlorophényle,  $-(CH_2)_3-CH_3$ ,  $-(CH_2)_4-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)_2$ ,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$  (S ou R) ou  $(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ .

3. Le 15-acétate de l'ester méthylique de (11R)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-PGE<sub>1</sub> suivant la revendication 1.

5 4. Composé suivant la revendication 2, choisi dans le groupe des composés suivants :

(11R)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-PGE<sub>1</sub> ;

(11R)-6-oxo-11-déoxy-11,16(ξ)-diméthyl-PGE<sub>1</sub> ;

(11R)-6-oxo-11-déoxy-11,15-diméthyl-PGE<sub>1</sub> ;

10 (11R)-6-oxo-11-déoxy-11,16(ξ)-diméthyl-16(ξ)-hydroxy-PGE<sub>1</sub> ;

(11R)-6-oxo-11-déoxy-11,16,16-triméthyl-20-isopropylidène-PGE<sub>1</sub> ;

ester méthylique de (11R)-6-oxo-11-déoxy-11,17(S) ,

15 20-triméthyl-2,2-difluoro-6-céto-PGE<sub>1</sub> ;

ester méthylique de (11R)-6-oxo-11-déoxy-

11,17(S),20-triméthyl-PGE<sub>1</sub> ;

ester méthylique de (11R)-6-oxo-11-déoxy-

11,16,16-triméthyl-2,2-difluoro-PGE<sub>1</sub> ;

20 (11R)-6-oxo-11-déoxy-11,17(S),20-triméthyl-trans-2,3-didéhydro-PGE<sub>1</sub> ;

ester méthylique de (11R)-6-oxo-11-déoxy-

11,16,16-triméthyl-trans-2,3-didéhydro-PGE<sub>1</sub> ;

ester méthylique de (11R)-6-oxo-déoxy-11,20-

25 diméthyl-PGE<sub>1</sub> ;

ester méthylique de (11R)-6-oxo-11-déoxy-11-

méthyl-20-éthyl-PGE<sub>1</sub> ; et

(11R)-6-oxo-11-déoxy-11-méthyl-16-(m-chlorophénoxy)-17,18,19,20-tétranor-PGE<sub>1</sub>.

30 5. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle est constituée par ou en ce qu'elle contient un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4.