

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 09172

(54) Nouveaux dérivés de 16-amino-prostaglandine, procédé de préparation de ces dérivés et médicaments les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 8). C 07 C 177/00; A 61 K 31/557.

(22) Date de dépôt..... 8 mai 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(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 : GYOGYSZERKUTATO INTEZET, société régie par les lois en vigueur en Hongrie, résidant en Hongrie.

(72) Invention de : Gábor Ambrus, Eva Tóth-Sarudy György Cseh, István Barta et Gyula Horváth.

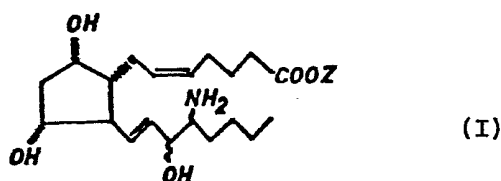
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Orès,
6, av. de Messine, 75008 Paris.

1

La présente invention est relative à de nouveaux
dérivés de 16-amino-prostaglandine, à leurs sels d'addi-
tion d'acide, à un procédé de préparation de ces com-
posés et à des préparations de médicaments contenant les-
dits composés.

Les nouveaux composés répondent à la formule géné-
rale I ci-après :



15

dans laquelle les atomes de carbone en positions 15 et 16 peuvent
se présenter dans la configuration S- ou dans la configu-
ration R, et

Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle
inférieur.

Il est connu que les prostaglandines naturelles
sont rapidement métabolisées dans l'organisme et perdent,
de ce fait, leur activité biologique. Le premier stade
de la métabolisation est généralement la déshydrogénation
enzymatique du groupe hydroxyle en position 15 pour don-
ner lieu au groupe 15-oxo. Par modification chimique sur
l'atome de carbone en position 15 ou à son voisinage,
on est parvenu à préparer des dérivés des prostaglandines
naturelles qui ne sont pas attaqués par l'enzyme 15-
hydroxy-prostaglandine-déshydrogénase. Parmi ces dérivés,
ceux qui portent un groupe méthyle en position 15 ou 16,
respectivement, se sont avérés actifs sur le plan pharma-
ceutique ; leur action dure plus longtemps et est plus
sélective que celle des prostaglandines naturelles

[G.L. Bundy et alia : Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 76 (1971) ;
 M. Hayashi et alia : J. Org. Chem. 38, 1250 (1973) ; B.J.
 Magerlein et alia : Prostaglandines 4, 143 (1973)].

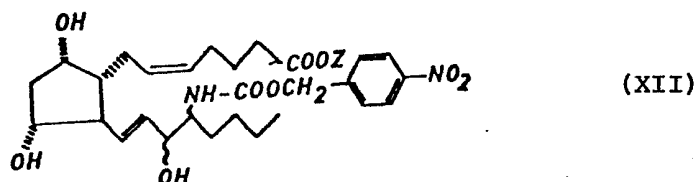
La présente invention a pour but de préparer de
 5 nouveaux dérivés de prostaglandines substitués par un
 groupe amine en position 16.

La présente invention a pour objet un procédé de
 préparation de dérivés de 16-amino-prostaglandine qui
 répondent à la formule générale I ci-dessus dans laquelle
 10 les atomes de carbone en positions 15 et 16 peuvent avoir la confi-
 guration S- ou la configuration R- et
 Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle
 inférieur,

ainsi que les sels d'addition d'acide de ces composés.

15 Les composés de formule générale I sont préparés conformément à
 la présente invention, en séparant des dérivés de l'acide 9 α ,11 α ,15-tri-
 hydroxy-16-p-nitrocarbобензоxyamido-5-cis,-13-trans-prostadiénique
 de formule générale XII ci-après :

20



25

dans laquelle les atomes de carbone en position 15 et 16
 peuvent se trouver en configuration S- ou R-, et
 Z est un groupe alkyle inférieur,

- 30 - le groupe de protection p-nitrocarbобензоxy-, pour
 préparer les composés de formule générale I qui con-
 tiennent comme substituant Z un groupe alkyle infé-
 rieur, ou
 - dans un ordre quelconque, le groupe de protection

p-nitrocarbobenzoxy- et le groupe ester, pour préparer les composés qui contiennent comme substituant Z, un atome d'hydrogène,

5 après quoi l'on forme, si on le désire, un sel d'addition d'acide à partir du composé de formule générale I obtenu.

Selon un mode de réalisation préféré du procédé qui fait l'objet de la présente invention, on sépare le groupe de protection p-nitrocarbobenzoxy- d'un dérivé de l'acide 9 α , 11 α , 15-trihydroxy-16-p-nitrocarbo-
10 benzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique de formule générale XII, à l'aide de poussière de zinc dans de l'acide acétique et, le cas échéant, on coupe le groupe ester de l'ester de l'acide 9 α , 11 α ,15-trihydroxy-16-amino-5-cis, 13-trans-prostadiénique obtenu, dans un mélange d'eau
15 et d'un alcanol inférieur, avantageusement du méthanol, en utilisant un hydroxyde alcalin, tel que, de préférence de l'hydroxyde de lithium, cette coupure étant réalisée par hydrolyse, après quoi l'on soumet le produit à un
20 traitement acide jusqu'à son point isoélectrique. Le produit qui se sépare peut être transformé, si on le désire, en un sel d'addition d'acide, d'une manière connue en elle-même.

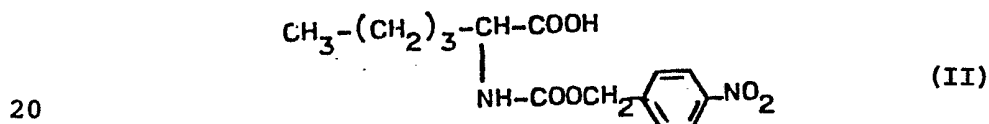
La réduction par du zinc dans de l'acide acétique est réalisée de préférence à des températures comprises
25 entre -5 et +10°C, et en particulier à 0°C environ. L'hydrolyse du groupe ester est avantageusement effectuée à des températures comprises entre 0 et +10°C, en particulier à +5°C environ.

L'hydrolyse du groupe ester peut avantageusement
30 également être réalisée par voie enzymatique en utilisant des enzyme -estérases, par exemple la lipase de *Rhizopus oryzae* [Brevet hongrois n° 160 109_]. La succession dans laquelle le groupe de protection p-nitrocarbobenzoxy et le groupe ester sont séparés est sans importance.

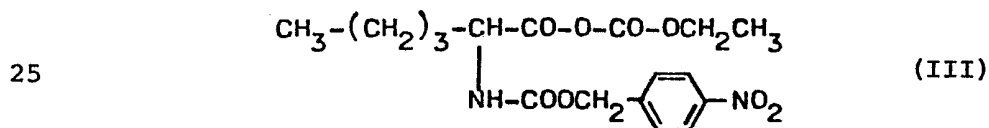
Pour préparer les sels d'addition d'acide des composés de formule générale I, on fait réagir le composé de formule générale I comportant un groupe amine libre obtenu après séparation du groupe de protection p-nitro-carbobenzoxo- et éventuellement également du groupe ester, en solution avec un acide minéral ou organique approprié et on isole le sel d'addition d'acide d'une manière connue en elle-même.

Les composés de formule générale XII utilisés comme substances de départ sont également nouveaux. Ils sont avantageusement obtenus par la voie de synthèse suivante :

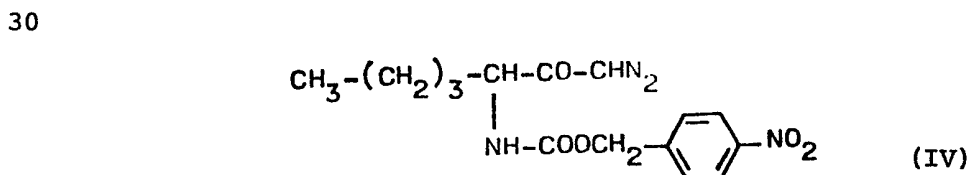
on fait réagir la p-nitrocarbobenzoxo-norleucine de formule II ci-après (dans laquelle l'atome de carbone asymétrique peut se trouver en configuration S- ou en configuration R-)



avec un alkylester de l'acide chloroformique, puis l'on fait réagir l'anhydride mixte de formule III obtenu :

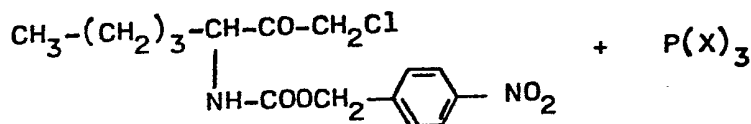


avec du diazométhane, ce qui donne lieu à la formation d'un dérivé de 1-diazo-2-oxo-3-p-nitrocarbobenzoxamido-heptane de formule IV ci-après :



5

On fait réagir ce composé avec de l'acide chlorhydrique et on l'on fait réagir le 1-chloro-2-oxo-3-p-nitrocarbобенzoxamido-heptane de formule V avec une phosphine trisubstituée qui répond à la formule VI ci-après :

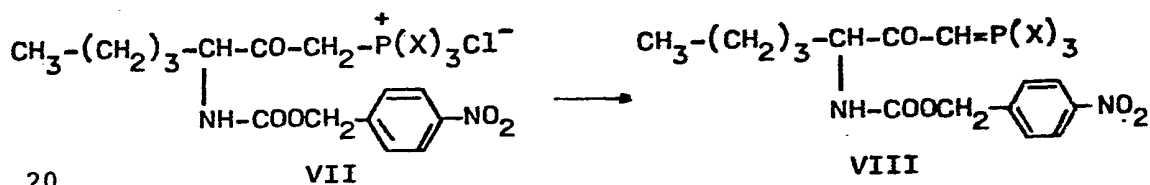


10

V

VI

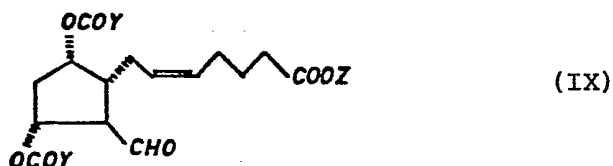
dans laquelle X est un groupe alkyle ou aryle. Il se forme ainsi un dérivé de chlorure de phosphonium de formule générale VII que l'on fait réagir avec un hydroxyde alcalin pour obtenir le dérivé de phosphorane de formule générale VIII ci-après :



20

On fait réagir le dérivé de phosphorane de formule VIII avec un diacylate de 1α-(6-carbalcoxy-2-hexenyl)-2β-formyl-cyclopentane-3α,5α-diol de formule générale IX ci-après :

25



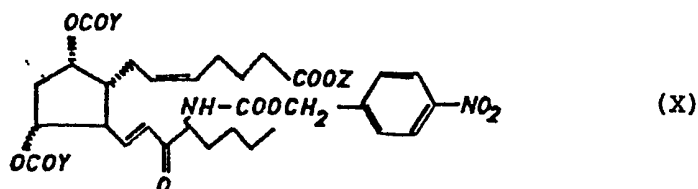
30

dans laquelle Y représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe aryle et Z représente un groupe alkyle inférieur, pour obtenir l'alkylester de l'acide 9α,11α-diacyloxy-15-oxo-16-p-nitrocarbобенzoxamide-5-cis, 13-trans-prostadiénique qui répond à la formule générale X

35

ci-après :

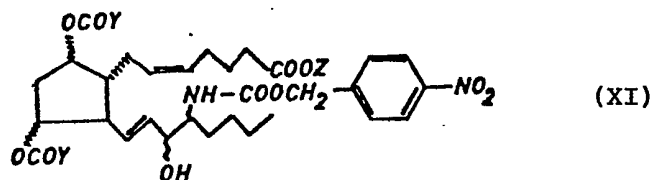
5



Dans cet ester, l'atome de carbone en position 16 peut avoir la configuration S- ou la configuration R-, tandis que la signification de Y et de Z est la même que ci-dessus. L'ester de formule générale X est réduit à l'aide d'un hydrure de bore et d'un métal alcalin.

L'alkylester de l'acide 9 α ,11 α -diacyloxy-15(S)-hydroxy-16-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique et l'alkylester de l'acide 9 α ,11 α -diacyloxy-15(R)-hydroxy-16-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique, de formule générale XI ci-après :

20



25

sont séparés et sont hydrolysés en milieu méthanolique à l'aide d'acide p-toluènesulfonique.

Les composés de formule générale XII nécessaires en tant que composés de départ dans le procédé qui fait l'objet de la présente invention sont avantageusement synthétisés à partir de dérivés optiquement actifs du diacylate de 1 α -(6-carbalcoxy-2-hexenyl)-2 β -formyl-cyclopentane-3 α , 5 α -diol. Ces derniers peuvent à leur tour être préparés à partir de la 3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -(trityloxyméthyl)-

cyclopentane-1 α -acéto- γ -lactone connue (Tétrahedron Letters 4639 [1976]), en procédant comme suit :

La 3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -(trityloxyméthyl)-cyclopentane-1 α -acéto- γ -lactone est réduite à l'aide
 5 d'hydrure de diisobutylaluminium, on fait réagir le
 3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -(trityloxyméthyl)-cyclopentane-1 α -
 acétaldéhyde- γ -lactol obtenu avec du 4-carboxybutylidène-
 triphényl-phosphorane, on estérifie le 1 α -(6-carboxy-2-
 hexenyl)-2 β -(trityloxyméthyl)-cyclopentane-3 α ,5 α -diol
 10 obtenu et on acyle le 1 α -(6-carbalcoxy-2-hexenyl)-2 β -
 (trityloxyméthyl)-cyclopentane-3 α ,5 α -diol qui se forme,
 avec le chlorure ou l'anhydride d'un acide carboxylique
 aliphatique ou aromatique, puis on fait réagir le
 diacylate de 1 α -(6-carbalcoxy-2-hexenyl)-2 β -(trityloxy-
 15 méthyl)-cyclopentane-3 α ,5 α -diol obtenu, avec un acide organique
 ou minéral et on oxyde enfin le 3 α ,5 α -diacylate de
 1 α -(6-carbalcoxy-2-hexenyl)-2 β -hydroxyméthyl-cyclo-
 pentane (Demande de Brevet
 hongrois n° GO-1411/1978).

20 Ces acylates conviennent en tant que substance
 de départ pour la préparation de dérivés de prosta-
 glandine modifiés structurellement dans la chaîne
 latérale 3-hydroxy-1-trans-octényle, car il est possi-
 ble de synthétiser à partir de ces intermédiaires qui
 25 proviennent de la dernière phase de la synthèse des
 prostaglandines, différents analogues de la prosta-
 glandine, de manière relativement simple, en modifiant
 le réactif de Wittig qui est requis pour former la
 chaîne latérale.

30 Les réactifs de Wittig requis pour la préparation
 des dérivés de prostaglandine décrits dans la présente
 Demande, peuvent être préparés à partir de la S-norleucine
 et de la R-norleucine, par la voie de synthèse suivan-
 te :

35 Lors de la préparation de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-

trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique (I, Z = H), on prépare tout d'abord d'une manière connue en elle-même, le dérivé p-nitrocarboboxy- à partir de norleucine [D.T. Gish et F.H. Carpenter : J. Am. Chem. Soc. 75, 950 (1953)].

L'anhydride mixte est formé à partir de la p-nitrocarboboxy-S-norleucine, dans du tétrahydrofurane en tant que milieu réactionnel, en présence de N-méthylmorpholine, avec de l'isobutylester de l'acide chloroformique mis en oeuvre en quantité équimoléculaire, à une température de -15°C. A la fin de la réaction, le chlorhydrate de N-méthylmorpholine se sépare. On ajoute goutte-à-goutte au mélange contenant le précipité, un excès de solution de diazométhane dans de l'éther et on agite le mélange réactionnel à -15°C pendant 3 heures. On introduit de l'acide chlorhydrique gazeux à -15°C dans le mélange réactionnel contenant la diazocétone qui s'est formée et il se forme alors le 1-chloro-2-oxo-3(S)-p-nitrocarboboxyamido-heptane.

On fait réagir le 1-chloro-2-oxo-3(S)-p-nitrocarboboxyamido-heptane à la température d'ébullition avec de la tri-n-butylphosphine ou de la triphénylphosphine, dans du dichlorométhane comme milieu réactionnel. Les dérivés de phosphorane utilisables en tant que réactifs de Wittig sont libérés des sels de phosphonium qui se sont formés, par addition d'une solution d'hydroxyde alcalin.

On fait réagir pendant 3 heures les diacylates de 1 α -(6-carbalcoxy-2-hexenyl)-2 β -formyl-cyclopentane-3 α ,5 α -diol avec le double de la quantité stoechiométrique de 3(S)-p-nitrocarboboxyamido-2-oxo-heptilidène-tri-n-butyl-phosphorane, dans du tétrahydrofurane. L'alkylester de l'acide 9 α ,11 α -diacyloxy-15-oxo-16(S)-p-nitrocarboboxyamido-5-cis,13-trans-prostadiénique qui se forme lors de la réaction est séparé de l'oxyde de

tri-n-butyl-phosphine qui s'est également formé et de l'excès de 3(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-2-oxo-heptilidène-tri-n-butyl-phosphorane qui subsiste, de préférence par chromatographie sur une colonne de gel de silice.

5 L'alkylester de l'acide 9 α ,11 α -diacyloxy-15-oxo-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique est réduit par un hydrure de bore et d'un métal alcalin, par exemple à l'aide d'hydrure borosodique, ce qui donne lieu à la formation d'un mélange d'alkylester de l'acide 9 α ,11 α -diacyloxy-15(S)-hydroxy-16(S)-
10 p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique et d'alkylester de l'acide 9 α ,11 α -diacyloxy-15(R)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique. Les deux diastéréomères sont séparés l'un de
15 l'autre de façon avantageuse par chromatographie préparative en couche mince ou par chromatographie sur colonne.

Les alkylesters de l'acide 9 α ,11 α -diacyloxy-15(S)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique et de l'acide 9 α ,11 α -diacyloxy-15(R)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique sont hydrolysés dans du méthanol, à la
20 température ambiante, à l'aide d'acide p-toluènesulfonique, donnant lieu ainsi à la formation d'alkylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique et d'alkylester de l'acide
25 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique.

Si l'on utilise cette voie réactionnelle et qu'on
30 la fait suivre du procédé qui fait l'objet de la présente invention, l'on obtient ainsi à partir de R-norleucine, l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique et l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique, ou leurs
35 alkylesters inférieurs, respectivement.

Les propriétés biologiques des composés préparés par le procédé qui fait l'objet de la présente invention ont été examinées à l'aide de différents tests usuels pour démontrer l'action de l'acide $9\alpha,11\alpha$ -15(S)-tri-
5 hydroxy-5-cis,13-trans-prostadiénique ($\text{PGF}_{2\alpha}$). Parmi les organes contenant des muscles lisses, on a utilisé des bronches de cobaye, l'intestin grêle et l'utérus de rats, pour effectuer les examens. Les organes ont été mis en suspension dans de la solution de Krebs-Ringer et l'ac-
10 tion a été enregistrée sur la base des contractions isotoniques [*"Pharmacological Experiments on Isolated Preparations"*, ed; W.L.M. Perry ; E.S. Livingstone, Edimbourg et Londres, 1970]. L'action inhibitrice exercée sur l'agrégation des plaquettes sanguines humaines, déclenchée
15 par 5×10^{-6} mol/litre d'adénosine-5'-phosphate, a été déterminée à l'aide de l'agrégomètre "CHRONO LOG" de A.V.R. Born [*J. Physiol.* 162, 67 (1962)].

On a par ailleurs examiné, à l'aide de la méthode de P. Tolnay et al. [*Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci.*
20 Hung. 14, 67 (1979)], si les composés conformes à la présente invention sont ou non des substrats de l'enzyme 15-hydroxy-prostaglandine-déshydrogénase.

Les dérivés de 16-amino-prostaglandine préparés conformément à l'invention diffèrent de façon significative en ce qui concerne leurs propriétés biologiques,
25 du $\text{PGF}_{2\alpha}$ utilisé comme témoin et de ses esters méthyliques, comme le montre le Tableau 1. Il a été trouvé que les dérivés de 16-amino-prostaglandine ne sont pas des substrats de l'enzyme 15-hydroxy-prostaglandine-
30 déshydrogénase, c'est-à-dire que cette enzyme ne rend pas lesdits composés inactifs. Du fait de l'incorporation d'un groupe amine sur l'atome de carbone en position 16, l'action inhibitrice sur l'agrégation des plaquettes sanguines n'est pas notablement modifiée, tou-
35 tefois l'action qui déclenche une contraction de la

musculature lisse est sensiblement plus faible que celle du $\text{PGF}_{2\alpha}$ et, de façon surprenante, cette diminution de l'action n'est pas identique pour tous les organes. Les 16(S)-amino-prostaglandines ont une action plus sélective sur la musculature de l'utérus que le $\text{PGF}_{2\alpha}$.

TABLEAU 1

Composé	contraction de la musculature lisse			inhibition de l'agrégation (%) 100µg/ml
	bronches 1 µg/ml	ileum ^t action	Utérus ^p relative	
$\text{PGF}_{2\alpha}$	+	1,00	1,00	82
Méthylester de $\text{PGF}_{2\alpha}$	+	0,78	1,25	56
acide 9 α ,11 α ,15(S)-tri-hydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prosta-diénique	±	0,11	0,83	75
acide 9 α ,11 α ,15(S)-tri-hydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prosta-diénique	0	0,02	0,13	
acide 9 α ,11 α ,15(S)-tri-hydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prosta-diénique	0	0,17	0,99	52
acide 9 α ,11 α ,15(S)-tri-hydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prosta-diénique	0	0,02	0,05	

t = cobaye, p = rat

Les quatre nouveaux composés dont il est question dans le Tableau 1 ci-dessus ont été testés à une concentration de 1×10^{-4} mol/litre avec de la 15-hydroxy-prostaglandine-déshydrogénase : ils ne sont pas des substrats de cette enzyme.

Les propriétés favorables des composés de formule générale I s'expriment par une action de déclenchement d'une interruption de grossesse. Des souris blanches ont

été traitées le 17ème ou le 18ème jour de leur grossesse par ces composés qui leur ont été administrés par voie sous-cutanée et les naissances survenues en l'espace de 48 heures ainsi que l'état de l'utérus ultérieurement séparé (cicatrices, restes d'embryon) ont été observés ou examinés [M.J.R. Harper et alia : Adv. in Biosci. 9, 789 (1973)]. La relation entre dose et action pour le $\text{PGF}_{2\alpha}$, ses méthylesters ainsi que pour les nouveaux dérivés de 16-amino-prostaglandine, a été déterminée sur des groupes comprenant chacun 5 animaux.

Les composés préparés conformément à l'invention se sont avérés sensiblement plus actifs que le $\text{PGF}_{2\alpha}$. Le composé le plus actif est le méthylester de l'acide $9\alpha, 11\alpha, 15(\text{S})$ -trihydroxy-16(S)-amino-5-cis, 13-trans-prostadiénique dont l'action a été comparée avec celle du $\text{PGF}_{2\alpha}$ et celle de son méthylester référence aux valeurs de DE_{50} dans le Tableau 2 qui va suivre.

TABLEAU 2

20	Composé	DE_{50} (mg/kg poids corporel) s.c.
	$\text{PGF}_{2\alpha}$	20
	Méthylester de $\text{PGF}_{2\alpha}$	6
25	Méthylester de l'acide $9\alpha, 11\alpha, 15(\text{S})$ -trihydroxy-16(S)-amino-5-cis, 13-trans-prostadiénique	0,1

En plus de son action abortive extrêmement forte, le méthylester de l'acide $9\alpha, 11\alpha, 15(\text{S})$ -trihydroxy-16(S)-amino-5-cis, 13-trans-prostadiénique a une autre propriété pharmacologiquement avantageuse : alors que le $\text{PGF}_{2\alpha}$ et son méthylester ont une action laxative à la dose nécessaire pour déclencher l'avortement, aucune diarrhée n'est observée avec le nouveau dérivé de 16(S)-amino-prostaglandine même après administration de 10 fois la

dose abortive.

Les composés préparés conformément à la présente invention peuvent être formulés sous forme de préparations médicamenteuses. On utilise dans ce but les véhicules et les diluants inertes, physiologiquement compatibles, non toxiques, usuels dans la préparation des médicaments.

La dose unitaire pour les adultes est de 0,2 à 1 mg par voie sous-cutanée ou par voie intra-musculaire ou de 0,2 à 0,5 mg par sonde extraamniotique.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1

Méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique (I, Z = CH₃)

On dissout 1,7 g de méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbonyloxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique dans 27 ml d'acide acétique. On ajoute 9 ml d'eau et 980 mg de poussière de zinc à la solution refroidie à 0°C. L'on agite le mélange réactionnel en atmosphère d'azote pendant une heure à 0°C. L'on ajuste alors le pH, tout en assurant le refroidissement, à 6-7, à l'aide de lessive de soude 2n. La solution est lyophilisée. Le résidu solide est chromatographié sur une colonne de gel de silice ("Kieselgel 40", Reanal, Budapest) avec un gradient de chloroforme-méthanol à teneur croissante en méthanol. Le produit est élué de la colonne par du chloroforme contenant 12 % de méthanol. On obtient 931 mg (80 %)

de méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique.

Spectre IR (KBr) : ν NH+OH 3600-3300, ν C=O 1730 cm⁻¹.

Spectre NMR (DMSO-d₆) :

5 δ 0,88 (H-20, t, 3H), 2,70 (H-16, m, 1H), 3,62 (OCH₃, s, 3H), 3,70 (H-15, m, 1H), 3,94, 4,28 (H-9,11, 2m, 2H), 5,30-5,60 (H-5,6,13,14, m, 4H) ppm.

Spectre de masse : poids moléculaire (m/z) : 383

Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z) : 383,

10 352, 334, 86. Chlorhydrate: p.f. : 153-157°C ; teneur en Cl : 8,3 %.

EXEMPLE 2

Méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique (I ; Z = CH₃)

15 On dissout 840 mg de méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique dans 12 ml d'acide acétique. On ajoute 4 ml d'eau et 980 mg de poussière de zinc, sous agitation, à la solution refroidie à 0°C.

20 Le mélange réactionnel est soumis à agitation pendant une heure en atmosphère d'azote à 0°C, après quoi on lui ajoute 10 ml de dichlorométhane. On sépare alors la poussière de zinc par filtration et on évapore le

25 filtrat sous vide jusqu'à siccité. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur une colonne préparée à partir de 80 g de gel de silice avec un gradient de dichlorométhane-méthanol contenant des teneurs croissantes en méthanol. Le produit est élué de la colonne par du dichlorométhane contenant 30 % de méthanol. On

30 obtient 390 mg (68 %) du méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique.

Spectre IR (KBr): ν NH+OH 3600-3100, ν C=O 1735 cm^{-1}

Spectre NMR (CDCl_3):

δ 0,92 (H-20, t, 3H), 2,90 (H-16, m, 1H), 3,67 (OCH_3 , s, 3H), 3,80-4,20 (H-9,11,15, m superposé, 3H), 5,42 (H-5,6, m, 2H), 5,64 (H-13,14, m, 2H) ppm.

Spectre de masse : poids moléculaire (m/z) : 383

Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z) : 383, 352, 334, 36.

Les substances de départ des Exemples 1 et 2
10 peuvent être préparées en procédant comme suit :

a) 1-chloro-2-oxo-3(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-heptane (V)

On dissout 1,5 g de p-nitrocarbобенzoxo-S-norleucine dans 24 ml de tétrahydrofurane et l'on ajoute 0,54 ml
15 de N-méthylmorpholine et 0,64 ml d'isobutylester d'acide chloroformique à cette solution, à -15°C . La solution est agitée pendant 30 minutes à -15°C , puis elle est additionnée de 25 ml d'une solution à 2 % dans l'éther de diazométhane. Le mélange réactionnel est soumis à
20 agitation pendant 3 heures supplémentaires à la température indiquée. Puis l'on introduit de l'acide chlorhydrique gazeux sec pendant une demi-heure dans la solution contenant la diazocétone. L'on évapore ensuite le mélange réactionnel sous vide. Le résidu d'évaporation
25 huileux est cristallisé par addition de 20 ml de n-pentane, la substance cristalline blanche obtenue est séparée par filtration et elle est séchée sous vide. On obtient 1,57 g (95 %) de 1-chloro-2-oxo-3-(S)-p-nitro-carbo-benzoxamido-heptane qui fond à $72-75^\circ\text{C}$. La chromatographie en couche mince montre que le produit est unique
30 (adsorbant : Kieselgel G et Kieselgel 60 HF 254+366 selon Stahl ; Reanal, Budapest ; éluant : acétate d'éthyle: n-heptane = 30:70, $R_f = 0,41$).

Spectre IR (KBr): ν NH 3300, ν C=O (cétone) 1730,

δ C=O (Amide) 1685 cm^{-1} .

Spectre NMR (CDCl_3):

0,92 (CH_3 , t, 3H), 4,18 (CH_2Cl , s, 2H), 4,60 (CH-NH, m, 1H), 5,20 ($\text{CH}_2\text{-Ar-NO}_2$, s, 2H), 5,5 (NH, d, 1H), 7,46, 8,13 (Ar-H, AA'XX', m, J = 9 Hz, 4H) ppm.

b) Méthylester de l'acide 9 α ,11 α -diacétoxy-15-oxo-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prosta-diénique (X ; Y = Z = CH_3)

10 On dissout 6,8 g de 1-chloro-2-oxo-3(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-heptane dans 70 ml de dichlorométhane. On ajoute 5,4 ml de tri-n-butyl-phosphine sous agitation à cette solution. On maintient le mélange réactionnel pendant 2 heures à 60°C, puis on l'évapore sous vide

15 jusqu'à siccité. On ajoute 50 ml d'eau au résidu d'évaporation et on extrait la tri-n-butyl-phosphine qui n'a pas réagi, par 2x30ml de n-heptane. On ajoute 20 ml de diéthyléther à la phase aqueuse qui contient le chlorure de 2-oxo-3-(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-heptyl-

20 tri-n-butyl-phosphonium. L'on ajoute ensuite goutte-à-goutte, sous refroidissement (5°C), 10 ml de lessive de carbonate de sodium 2n et on agite pendant 6 minutes le mélange réactionnel. On sépare ensuite la phase organique et on extrait la phase aqueuse par 10 ml de diéthyl-

25 éther. Les extraits étherés réunis sont séchés sur du sulfate de sodium et évaporés sous vide jusqu'à un volume de 10 ml. La solution étherée qui contient le 2-oxo-3(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-heptylidène-tri-n-butyl-phosphorane est ajoutée à 5°C, sous agitation et en atmosphère

30 d'azote, à la solution de 3,55g de diacétate de 1 α -(6-carbométhoxy-2-hexenyl)-2 β -formyl-cyclopentane-3 α ,5 α -diol dans 25 ml de tétrahydrofurane. Après évaporation de l'éther, on agite le mélange réactionnel à 20°C pendant 3 heures, puis on élimine le solvant sous vide et on

chromatographie le résidu sur une colonne préparée à partir de 200 g de gel de silice, avec un gradient de n-hexane-acétate d'éthyle à teneur croissante d'acétate d'éthyle. Le produit est élué de la colonne par du
 5 n-hexane contenant 12 % d'acétate d'éthyle. On obtient 5,8 g (90 %) de méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,diacétoxy-15-oxo-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique sous la forme d'une huile.

Spectre IR (Film): ν NH 3410-3340, ν C=O 1730, ν C=C 1630 cm⁻¹

10 Spectre NMR (CDCl₃):

δ 0,89 (H-20, t, 3H), 2,00, 2,08 (CH₃CO, 2s, 2x3H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 4,65 (H-16, m, 1H), 5,22 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 4,80-5,5 (H-5,6,9,11, m, 4H), 6,27 (H-14, d, 1H) 6,88 (H-13, dd, 1H), 7,50, 8,20 (Ar-H, AA'XX'm, J_{AX} = 9 Hz, 15 4H) ppm.

Spectre de masse : poids moléculaire (m/z) : 644

Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z) : 644, 584, 524, 337, 319, 265, 259, 221.

c) Méthylester de l'acide 9 α ,11 α -diacétoxy-15(S)-
 20 hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique et méthylester de l'acide 9 α ,11 α -diacétoxy-15(R)-hydroxy-16-(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique (XI ; Y = Z = CH₃).

On dissout 5,5g de méthylester de l'acide 9 α ,11 α -
 25 diacétoxy-15-oxo-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique dans 100 ml de méthanol et on ajoute 323 g d'hydrure borosodique à cette solution, sous agitation et à 5°C. L'on agite le mélange réactionnel durant une heure à 5°C en atmosphère d'azote, puis on le verse
 30 dans 500 ml d'une solution 0,2m de phosphate monosodique refroidie à 5°C. On extrait le mélange par 3x150 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits réunis sur du sulfate de sodium anhydre et on les évapore sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie

- préparative en couche mince (adsorbant : Kieselgel G et Kieselgel 60 HF 254+366 selon Stahl ; Fabricant : Reanal, Budapest ; éluant : n-hexane et acétate d'éthyle dans un rapport 1:1). On obtient 3,2 g de méthylester de l'acide 9 α ,11 α -diacétoxy-15(S)-hydroxy-16(S)-p-nitro-carbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique (produit polaire) et 1,8 g de méthylester de l'acide 9 α ,11 α -diacétoxy-15(R)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique (produit apolaire).
- 10 Méthylester de l'acide 9 α ,11 α -diacétoxy-15(S)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique (huile)
Spectre IR (Film): ν NH 3440, 3360, ν C=O 1735 cm⁻¹.
Spectre NMR (CDCl₃):
 δ 0,89 (H-20, t, 3H), 2,00, 2,08 (CH₃CO, 2s, 2x3H), 3,65
15 (OCH₃, s, 3H), 3,75 (H-16, m, 1H), 4,25 (H-15, m, 1H),
4,60-5,25 (H-9,11, m superposé, 2H), 5,20 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,36 (H-5,6, m, 2H), 5,61 (H-13,14, m, H), 7,50,
8,20 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.
Spectre de masse : nombre de masse des ions caractéristiques
20 (m/z): 628, 615, 381, 321, 265, 221.

- Méthylester de l'acide 9 α ,11 α -diacétoxy-15(R)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique (huile)
Spectre IR (Film): ν OH+NH 3500-3360, ν C=O 1740 cm⁻¹.
Spectre NMR (CDCl₃):
25 δ 0,88 (H-20, t, 3H), 2,00, 2,07 (CH₃CO, 2s, 2x3H), 3,5-
3,8 (H-16, m superposé, 1H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 4,18
(H-15, m, 1H), 4,85-5,30 (H-9,11, m superposé, 2H), 5,20
(CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,35 (H-5,6, m, 2H), 5,60 (H-13,14,
30 m, 2H), 7,48, 8,15 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.
Spectre de masse : nombre de masse des ions caractéristiques
(m/z): 628, 615, 381, 321, 265, 221.

- d₁) Méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prosta-
35 diénique (XII ; Z = CH₃).

- On dissout 3 g de méthylester de l'acide $9\alpha,11\alpha$ -diacétoxy-15(S)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique dans 200 ml de méthanol anhydre et on ajoute 7 g d'acide p-toluènesulfonique monohydraté à cette solution. On agite le mélange réactionnel durant 24 heures à la température ambiante en atmosphère d'azote, puis on le verse dans 350 ml d'une solution 1M de phosphate disodique (pH 6). Le mélange est extrait par 3x80 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont évaporés sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie préparative en couche mince, en utilisant comme adsorbant du gel de silice (Kieselgel G et Kieselge 60 HF 254+366 selon Stahl, Fabricant : Reanal, Budapest) et comme éluant un mélange de chloroforme et d'éthanol préparé dans un rapport 95:5. On obtient 2 g (76 %) de méthylester de l'acide $9\alpha,11\alpha$,15(S)-trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique chromatographiquement pur, qui fond à 55-58°C.
- Spectre IR (KBr): ν NH+OH 3420-3320, ν C=O 1715, 1690 cm^{-1} .
 Spectre NMR (CDCl_3):
 δ 0,88 (H-20, t, 3H), 3,65 (OCH_3 , s, 3H), 3,60-4,15 (H-9,11,15,16, m superposé, 4H), 5,20 ($\text{CH}_2\text{-Ar-NO}_2$, s, 2H), 5,40 (H-5,6, m, 2H), 5,62 (H-13,14, m, 2H), 7,50, 8,18 (Ar-H, AA'XX' m, $J_{AX} = 9$ Hz, 4H) ppm.
- Spectre de masse : nombre de masse des ions caractéristiques (m/z): 544, 526, 513, 297, 265, 221.

- d₂) Méthylester de l'acide $9\alpha,11\alpha,15$ (R)-trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique (XII ; Z = CH_3).

On dissout 1,6 g de méthylester de l'acide $9\alpha,11\alpha$ -diacétoxy-15(R)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique dans 90 ml de méthanol anhydre et on ajoute 3,7 g d'acide p-toluènesulfonique

monohydraté à cette solution. Le mélange réactionnel est soumis à agitation durant 24 heures à la température ambiante, en atmosphère d'azote. Le produit est isolé à la manière décrite sous d₁) ci-dessus. On obtient
 5 1,1 g (78 %) de méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique pur.

Spectre IR (KBr): NH+OH 3400, C=O 1720 cm⁻¹.

Spectre NMR : (CDCl₃):

10 0,90 (H-20, t, 3H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 3,6-4,3 (H-9,11,15,16, m, 4H), 5,20 (CH₂Ar-NO₂, s, 2H), 5,40 (H-5,6, m, 2H), 5,63 (H-13,14, m, 2H), 7,52, 8,20 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

15 Spectre de masse : Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z): 544, 526, 513, 297, 265, 221.

EXEMPLE 3

Acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique (I ; Z = H)

On dissout 767 mg de méthylester de l'acide
 20 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis-13,trans-prostadiénique (de l'Exemple 1) dans 36 ml de méthanol. On ajoute une solution de 720 mg d'hydroxyde de lithium dans 12 ml d'eau à cette solution, à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 8 heures à 0°C en atmosphère d'azote, puis le pH de la solution est ajusté à
 25 6 à l'aide d'acide oxalique à 8 % en solution aqueuse. Le méthanol est évaporé sous vide à 5°C et la solution aqueuse est lyophilisée. Le résidu sec est chromatographié sur une colonne préparée à partir de 20 g de gel
 30 de silice (Kieselgel 40, Reanal, Budapest), avec un gradient de méthanol-chloroforme à teneur croissante en méthanol. Le produit est élué de la colonne par du chloroforme contenant 30 % de méthanol. On obtient
 35 665 mg (90 %) d'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique chromatographiquement

pur.

Spectre IR (KBr) : NH+OH 3600-2500, C=O 1710 cm^{-1} .

Spectre NMR (DMSO- d_6) :

0,88 (H-20, t, 3H), 3,00 (H-16, m, 1H), 3,70 (H-15, m, 1H), 3,96, 4,26 (H-9,11, 2m, 2H), 5,38 (H-5,6, m, 2H), 5,56 (H-13, 14, m, 2H) ppm.

Spectre de masse : poids moléculaire (m/z) : 369

Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z) : 369, 352, 334, 86.

10 EXEMPLE 4

Acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis, 13-trans-prostadiénique (I ; Z = H)

On dissout 270 mg de méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis-13-trans-prostadiénique dans 12 ml de méthanol et on ajoute à cette solution, 250 mg d'hydroxyde de lithium dans 4 ml d'eau, à 0°C. Le mélange réactionnel est soumis à agitation pendant 10 heures à 0°C, en atmosphère d'azote, puis on isole le produit à la manière décrite à l'Exemple 3 ci-dessus. On obtient 230 mg d'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique chromatographiquement pur, avec un rendement de 88 %.

Spectre IR (KBr): ν NH+OH 3600-2500, ν C=O 1710 cm^{-1} .

Spectre NMR (DMSO- d_6):

25 δ 0,89 (H-20, t, 3H), 2,90 (H-16, m, 1H), 3,72 (H-15, m, 1H), 3,86-4,16 (H-9,11, m, 2H), 5,40 (H-5,6, m, 2H), 5,58 (H-13,14, m, 2H) ppm

Spectre de masse : poids moléculaire (m/z) : 369

Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z) : 369, 352, 334, 86.

30 EXEMPLE 5

Acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis, 13-trans-prostadiénique (I ; Z = H)

On met en suspension 350 mg de méthylester de

l'acide $9\alpha,11\alpha,15(S)$ -trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbo-
benzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique dans 20 ml
de tampon phosphate 0,1M (pH = 8) qui contient 60 mg
de lipase de *Rhizopus oryzae*, 350 mg de gomme arabique
5 et 15 mg de taurocholate de sodium. La suspension est
secouée sur la table à secousses pendant 2 jours à 28°C,
puis diluée par 100 ml d'eau, acidifiée à pH 3 à l'aide
d'acide citrique et extraite à trois reprises avec chaque
fois 20 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont
10 évaporés sous vide. Le résidu d'évaporation qui contient
l'acide $9\alpha,11\alpha,15(S)$ -trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbo-
benzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique est dissous
dans 3 ml d'acide acétique à 70 % en solution aqueuse.
La solution est refroidie à 0°C et elle est agitée pendant
15 une heure en atmosphère d'azote à cette température avec
350 mg de poussière de zinc. On ajoute au mélange réac-
tionnel 20 ml de dichlorométhane, on sépare la poussière
de zinc par filtration et on évapore le filtrat sous
vide. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur
20 une colonne préparée à partir de 5 g de gel de silice,
avec un gradient de méthanol-chloroforme qui contient une
teneur croissante en méthanol. Le produit est élué de
la colonne par du chloroforme contenant 70 % de méthanol.
On obtient 105mg (46 %) d'acide $9\alpha,11\alpha,15(S)$ -trihydroxy-
25 16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique.

EXEMPLE 6

Méthylester de l'acide $9\alpha,11\alpha,15(S)$ -trihydroxy-
16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique (I ; Z = CH₃)

On dissout 560 mg de méthylester de l'acide
30 $9\alpha,11\alpha,15(S)$ -trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbобенzoxamido-
5-cis,13-trans-prostadiénique dans 9 ml d'acide acétique
et on ajoute à cette solution, refroidie à 0°C, 3 ml
d'eau et 330 mg de poussière de zinc, sous agitation. Le
mélange réactionnel est agité pendant une heure à 0°C en

atmosphère d'azote, après quoi la valeur du pH est ajustée à 6-7 tout en refroidissant, à l'aide d'une lessive de s o u d e 2n. La solution est lyophilisée. Le résidu solide est chromatographié sur
 5 une colonne préparée à partir de 12 g de gel de silice (Kieselgel 40, Reanal, Budapest), en utilisant un gradient de chloroforme-méthanol contenant une teneur croissante de méthanol. Le produit est élué par du chloroforme contenant 12 % de méthanol. On obtient 300 mg
 10 (79 %) de méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique qui fond à 63-67°C.

Spectre IR (KBr): NH+OH 3350, C=O 1740 cm⁻¹.

Spectre NMR (DMSO-d₆+TFA):

15 0,9 (H-20, t, 3H), 3,15 (H-16, m, 1H), 3,6 (OCH₃, s, 3H), 3,6-4,0 (H-9,11,15, m, 3H), 5,2-5,6 (H-5,6,13,14, m, 4H) ppm

Spectre de masse : poids moléculaire (m/z) : 383

Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z) : 383, 352, 334, 86.

20 EXEMPLE 7

Méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique (I ; Z = CH₃)

On dissout 1,4 g de méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(R)-p-nitrocarboboxyamido-5-cis,13-trans-prostadiénique dans 21 ml d'acide acétique,
 25 et l'on ajoute 7 ml d'eau et 820 ml de poussière de zinc à cette solution refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est soumis à agitation pendant une heure à 0°C, en atmosphère d'azote, puis le produit est isolé à la manière
 30 décrite à l'Exemple 6 ci-dessus. On obtient 710 mg (74 %) du produit.

Spectre IR (KBr): ν NH+OH 3560, 3350, ν C=O 1730 cm^{-1} .

Spectre NMR (DMSO- d_6):

δ 0,9 (H-20, t, 3H), 3,1 (H-16, m, 1H), 3,6 (OCH₃, s, 3H),
3,9, 4,3 (H-9,11,15, m, 3H), 5,1-5,7 (H-5,6,13,14, m, 4H) ppm.

5 Spectre de masse : poids moléculaire (m/z) : 383

Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z) : 383,352,
334, 86.

Les substances de départ utilisées dans les Exem-
ples 6 et 7, c'est-à-dire le méthylester de l'acide
10 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbобенzoxamido-
5-cis,13-trans-prostadiénique et le méthylester de
l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbo-
benzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique peuvent être
préparés de la manière décrite en relation avec les
15 substances de départ utilisées dans les Exemples 1 et 2,
en partant toutefois de la p-nitrocarbобенzoxo-R-
norleucine.

Les caractéristiques physiques des composés obtenus sont reproduites ci-après.

20 a) 1-chloro-2-oxo-3(R)-p-nitro-carbобенzoxamido-
heptane(V), point de fusion : 72-75°C.

Spectre IR (KBr): ν NH 3300, ν C=O (cétone) 1735,

C=O (amide) 1690 cm^{-1} .

Spectre NMR (CDCl₃):

25 δ 0,9 (CH₃, t, 3H), 4,25 (CH₂Cl, s, 2H), 4,6 (CH-NH, m, 1H),
5,25 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,55 (NH, d, 1H), 7,45, 8,2
(Ar-H, AA'XX' m, J=9 Hz, 4H) ppm.

b) Méthylester de l'acide 9 α ,11 α -diacétoxy-15-oxo-16(R)-
30 p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique(huile)
(X; Y = Z = CH₃)

Spectre IR (Film): ν NH 3350, ν C=O 1730, C=C 1630 cm^{-1}

Spectre NMR (CDCl₃):

25

5 δ 0,88 (H-20, t, 3H), 2,00, 2,08 (CH₃CO, 2s, 2x3H),
 3,67 (OCH₃, s, 3H), 4,65 (H-16, m, 1H), 5,20 (CH₂-Ar-NO₂,
 s, 2H), 4,85-5,5 (H-5,6,9,11, m, 4H), 6,28 (H-14, d, 1H),
 6,90 (H-13, dd, 1H), 7,52, 8,22 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz,
 4H) ppm.

Spectre de masse : poids moléculaire (m/z) : 644

Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z): 644, 584,
 524, 337, 319, 265, 259, 221.

10 c) Méthylester de l'acide 9 α ,11 α -diacétoxy-15(S)-
 hydroxy-16(R)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prosta-
 diénique (huile) (XI ; Y = Z = CH₃)

Spectre IR (Film): ν NH 3400, ν C=O 1730 cm⁻¹.

Spectre NMR (CDCl₃):

15 δ 0,90 (H-20, t, 3H), 2,00, 2,07 (CH₃CO, 2s, 2x3H), 3,65
 (OCH₃, s, 3H), 3,7 (H-16, m, 1H), 4,2 (H-15, m, 1H),
 4,8-5,25 (H-9,11, m superposé, 2H), 5,20 (CH₂-Ar-NO₂, s,
 2H), 5,38 (H-5,6, m, 2H), 5,65 (H-13,14, m, 2H), 7,53,
 8,23 (Ar-H, AA'XX', m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

20 Spectre de masse : nombre de masse des ions caractéristiques
 (m/z): 628, 615, 381, 321, 265, 221.

Méthylester de l'acide 9 α ,11 α -diacétoxy-15(R)-hydroxy-
 16(R)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique
 (huile) (XI ; Y = Z = CH₃)

25 Spectre IR (Film): ν NH+OH 3600-3200, ν C=O 1720 cm⁻¹

Spectre NMR (CDCl₃):

30 δ 0,89 (H-20, t, 3H), 1,98, 2,05 (CH₃CO, 2s, 2x3H), 3,76
 (H-16, m, 1H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 4,23 (H-15, m, 1H),
 4,8-5,2 (H-9,11, m, 2H), 5,20 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,38
 (H-5,6, m, 2H), 5,63 (H-13,14, m, 2H), 7,53, 8,22 (Ar-H,
 AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Spectre de masse : nombre de masse des ions caractéristiques
 (m/z): 628, 615, 381, 321, 265, 221.

d₁) Méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique (XII; Z = CH₃)

Spectre IR (Film): ν NH+OH 3400, ν C=O 1720-1690 cm⁻¹

5 Spectre NMR (CDCl₃):

δ 0,88 (H-20, t, 3H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 3,5-4,0, 4,16 (H-9,11,15,16, m, 4H), 5,18 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,40 (H-5,6, m, 2H), 5,60 (H-13,14, m, 2H), 7,50, 8,20 (Ar-H, AA'XX' m J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm

10 Spectre de masse : Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z): 544, 526, 513, 297, 265, 221.

d₂) Méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbобенzosamido-5-cis,13-trans-prostadiénique (XII; Z = CH₃),

Spectre IR (KBr): ν NH+OH 3380, ν C=O 1720 cm⁻¹.

Spectre NMR (CDCl₃):

δ 0,88 (H-20, t, 3H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 3,6-4,0, 4,18 (H-9,11,15,16, m, 4H), 5,20 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,40 (H-5,6, m, 2H), 5,62 (H-13,14, m, 2H), 7,50, 8,20 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Spectre de masse: nombre de masse des ions caractéristiques (m/z): 544, 526, 513, 297, 265, 221.

EXEMPLE 8

25 Acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique (I ; Z = H)

On dissout 250 mg de méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique dans 12 ml de méthanol. On ajoute 235 mg d'hydroxyde de lithium dans 4 ml d'eau à cette solution, à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 heures à 0°C en atmosphère d'azote, puis la valeur du pH de la solution est ajustée à pH 6 à l'aide d'acide oxalique à 8 % en solution aqueuse. Le méthanol est évaporé sous

vide à 5°C et la solution aqueuse subsistante est lyophilisée. Le résidu solide est chromatographié sur une colonne préparée à partir de 10 g de gel de silice, avec un gradient de chloroforme-méthanol à teneur croissante en méthanol. Le produit est élué de la colonne par du chloroforme contenant 30 % de méthanol. L'on obtient 210 mg (87 %) d'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique.

Spectre IR (Film): ν NH+OH 3300, ν C=O 1720, ν COO⁻ 1570(b) cm⁻¹

10 Spectre NMR (DMSO-d₆):

δ 0,9 (H-20, t, 3H), 2,9 (H-16, m, 1H), 3,9-4,3 (H-9,11,15, m, 3H), 5,2-5,6 (H-5,6,13,14, m, 4H) ppm.

Spectre de masse : poids moléculaire (m/z) : 369

15 Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z) : 369,352,334, 86.

EXEMPLE 9

Acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique (I ; Z = H)

On dissout 574 mg de méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique dans 24 ml de méthanol et l'on ajoute 450 mg d'hydroxyde de lithium dans 8 ml d'eau à cette solution, à 0°C. Le mélange est agité pendant 10 heures à 0°C en atmosphère d'azote, puis le produit est isolé à la manière décrite à l'Exemple 8 ci-dessus. On obtient 500 mg (90 %) d'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique chromatographiquement pur, qui fond à 88°C.

30 Spectre IR (KBr) : ν NH+OH 3300, ν C=O 1720, ν COO⁻ 1570 (b) cm⁻¹

Spectre NMR (DMSO-d₆)

δ 0,9 (H-20, t, 3H), 2,9 (H-16, m, 1H), 3,7-4,2 (H-9,11,15, m, 3H), 5,4-5,8 (H-5,6,13,14, m, 4H) ppm.

Spectre de masse : poids moléculaire (m/z) : 369

35 Nombre de masse des ions caractéristiques (m/z) : 369,352, 334, 86.

EXEMPLE 10Fabrication d'une préparation médicamenteuse

On prépare en vue de l'administration par injection, une ampoule de poudre lyophilisée, en procédant
5 comme suit :

on lyophilise conjointement :

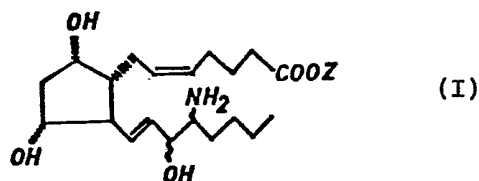
- . 0,20 g de méthylester de l'acide $9\alpha,11\alpha,15(S)$ -trihydroxy-
16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique, et
- . 2 mg de mannitol.

10 Le contenu de l'ampoule est dissous, avant utilisation, dans 1 ml de solution saline physiologique stérilisée.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de
15 mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente in-
20 vention.

REVENDICATIONS

1°- Procédé de préparation de nouveaux dérivés de 16-amino-prostaglandine qui répondent à la formule générale I ci-après :

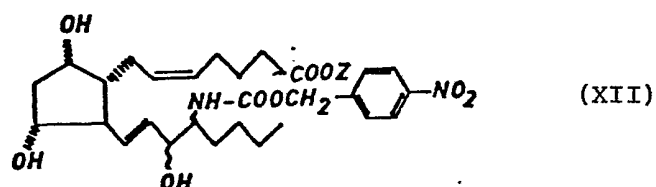


10 dans laquelle les atomes de carbone en positions 15 et 16 peuvent présenter la configuration S- ou la configuration R- et

Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, ainsi que de leurs sels d'addition d'acide, lequel procédé est

15 caractérisé en ce que :

- pour préparer des composés de formule générale I contenant un groupe alkyle inférieur comme substituant Z, on sépare le groupe de protection p-nitrocarboboxy de dérivés de l'acide 9 α ,11 α ,15-trihydroxy-16-p-nitro-
- 20 carbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiénique qui répondent à la formule générale XII ci-après :



dans laquelle les atomes de carbone en position 15 et 16 peuvent présenter la configuration S- ou la configuration R- et

30 Z est un groupe alkyle inférieur, ou

- pour préparer des composés de formule générale I contenant de l'hydrogène comme substituant Z, on sépare le groupe de protection p-nitrocarboboxy et le groupe ester des dérivés de formule XII ci-dessus, dans un ordre

quelconque,

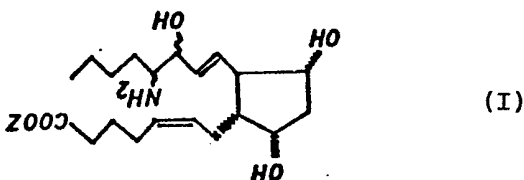
après quoi l'on forme le cas échéant un sel d'addition d'acide à partir du composé de formule générale I obtenu.

2°- Procédé selon la Revendication 1, caractérisé en ce que l'on sépare le groupe de protection p-nitro-carbobenzoxy-par réduction à l'aide de zinc et d'acide acétique.

3°- Procédé selon la Revendication 1 ou la Revendication 2, caractérisé en ce que l'on sépare le groupe ester par hydrolyse réalisée dans un mélange d'un alcool inférieur, avantageusement du méthanol, et d'eau avec un hydroxyde alcalin, de préférence de l'hydroxyde de lithium, suivie d'un traitement par un acide.

4°- Procédé selon la Revendication 1 ou la Revendication 2, caractérisé en ce que l'on sépare le groupe ester par une enzyme-estérase, de préférence à l'aide de la lipase de *Rhizopus oryzae*.

5°- Dérivés de 16-amino-prostaglandine caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I ci-après :



dans laquelle les atomes de carbone en positions 15 et 16 présentent la configuration S- ou la configuration R- et Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, ainsi que leurs sels d'addition d'acide.

6°- Dérivé de 16-amino-prostaglandine de formule générale I selon la Revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit du méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-tri-hydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique.

7°- Dérivé de 16-amino-prostaglandine de formule générale I selon la Revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit du méthylester de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique.

5 8°- Dérivé de 16-amino-prostaglandine de formule générale I selon la Revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique.

10 9°- Dérivé de 16-amino-prostaglandine de formule générale I selon la Revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 9 α ,11 α ,15(R)-trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiénique.

15 10°- Médicament caractérisé en ce qu'il contient une teneur appropriée de composés de formule générale I selon la Revendication 5 ou de leurs sels d'addition avec des acides.

20 11°- Procédé de fabrication de préparations médicamenteuses selon la Revendication 10, caractérisé en ce que l'on formule un composé de formule générale I dans lequel les atomes de carbone en positions 15 et 16 peuvent
25 présenter : la configuration S- ou la configuration R- et Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, ou un de leurs sels d'addition d'acide, avec les véhicules et les adjuvants usuels dans l'industrie pharmaceutique, pour obtenir des préparations médicamenteuses.