

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

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

2 585 703

21 N° d'enregistrement national :

86 11126

51 Int Cl⁴ : C 07 D 493/08; A 61 K 31/557.

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 31 juillet 1986.

30 Priorité : US, 1^{er} août 1985, n° 761.261.

43 Date de la mise à disposition du public de la
 demande : BOPI « Brevets » n° 6 du 6 février 1987.

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

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

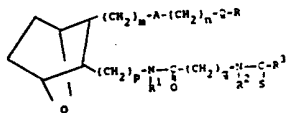
72 Inventeur(s) : Masami Nakane et Joyce A. Reid.

73 Titulaire(s) :

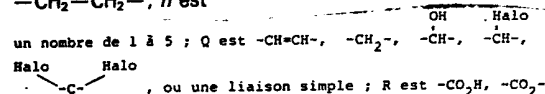
74 Mandataire(s) : Cabinet William J. Rezac.

54 7-Oxabicycloheptane amides-thioamides, analogues de prostaglandines, à action cardio-vasculaire.

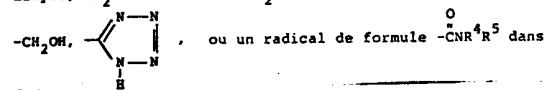
57 Composés de formule :



y compris tous leurs stéréo-isomères, formule dans laquelle *m*
 est un nombre de 0 à 4; A est —CH=CH— ou
 —CH₂—CH₂—; *n* est



alkyle, CO₂métal alcalin, CO₂ sel de polyhydroxyamine,



laquelle R⁴ et R⁵ sont identiques ou différents et son un atome
 d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un groupement hydroxy,
 ou un radical alcoxy inférieur ou aryle, au moins l'un de R⁴ et

R⁵ étant autre qu'un groupement hydroxy et un radical alcoxy
 inférieur; *p* est un nombre de 1 à 4; R¹ est un atome
 d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur; *q* est un nombre de
 1 à 12; R² est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
 inférieur; et R³ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
 inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, aryle, arylalkyle,
 alcoxy inférieur, aralkyloxy, amine, alkylamine ou arylamine.
 Ces composés sont des agents cardio-vasculaires utilisables,
 par exemple, dans le traitement des thromboses.

FR 2 585 703 - A1

7-Oxabicycloheptane amides-thioamides, analogues de
prostaglandines, à action cardio-vasculaire

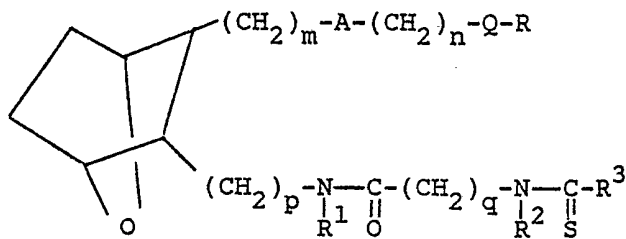
La présente invention concerne de nouveaux
5 analogues de prostaglandines, des 7-oxabicycloheptane amides-
thioamides qui sont des agents cardio-vasculaires utilisables,
par exemple, pour le traitement des thromboses.

Ces nouveaux composés ont pour formule développée

10

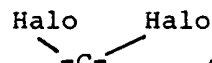
I

15



y compris tous leurs stéréo-isomères, formule dans laquelle m
est un nombre de 0 à 4 ; A est -CH=CH- ou -CH₂-CH₂- ; n est

20 un nombre de 1 à 5 ; Q est -CH=CH-, -CH₂-, $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{-CH-} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{Halo} \\ | \\ \text{-CH-} \end{matrix}$,



, ou une liaison simple ; R est -CO₂H, -CO₂alkyle,
-CO₂ métal alcalin, -CO₂sel de polyhydroxyamine,

25 -CH₂OH, $\begin{matrix} \text{N-N} \\ // \\ \text{N-N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$, ou un radical de formule $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{-CNR}^4\text{R}^5 \end{matrix}$ dans

laquelle R⁴ et R⁵ sont identiques ou différents et sont un
atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un groupement
30 hydroxy, ou un radical alcoxy inférieur ou aryle, au moins
l'un de R⁴ et R⁵ étant autre qu'un groupement hydroxy et
qu'un radical alcoxy inférieur ; p est un nombre de 1 à 4 ;
R¹ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;
q est un nombre de 1 à 12 ; R² est un atome d'hydrogène ou un
35 radical alkyle inférieur ; et R³ est un atome d'hydrogène ou
un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle
inférieur, aryle, arylalkyle, alcoxy inférieur, aralkyloxy,
amine, alkylamine, ou arylamine.

Le terme "alkyle inférieur" ou "alkyle", tel qu'il est utilisé ici, soit seul soit en tant que partie d'un autre groupement, comprend des radicaux alkyle à chaîne droite ou ramifiée tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, t-butyle, isobutyle, pentyle, hexyle, isohexyle, heptyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 2,2,4-triméthylpentyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, leurs divers isomères à chaîne ramifiée, et les radicaux similaires, ainsi que ces mêmes radicaux comportant un substituant halogène ou halogéné, tels que les atomes de fluor, de brome, de chlore ou d'iode ou le radical trifluorométhyle, un substituant alcoxy, un substituant aryle, un substituant alkylaryle, un substituant haloaryle, un substituant cycloalkyle, un substituant alkylcycloalkyle, un substituant hydroxy, un substituant alkylamine, un substituant alcanoylamine, un substituant arylcarbonylamine, un substituant nitro, un substituant cyano, un substituant thiol, ou un substituant alkylthio.

Le terme "cycloalkyle", tel qu'il est utilisé ici, soit isolément soit en tant que partie d'un autre groupement, comprend des radicaux hydrocarbonés cycliques saturés contenant de 3 à 12 atomes de carbone, de préférence de 3 à 8 atomes de carbone, qui comprennent les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclo-octyle, cyclodécyle et cyclododécyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou 2 atomes d'halogène, 1 ou 2 radicaux alkyle inférieur, 1 ou 2 radicaux alcoxy inférieur, 1 ou 2 groupements hydroxy, 1 ou 2 radicaux alkylamine, 1 ou 2 radicaux alcanoylamine, 1 ou 2 radicaux arylcarbonylamine, 1 ou 2 radicaux amine, 1 ou 2 groupements nitro, 1 ou 2 groupements cyano, 1 ou 2 groupements thiol, et/ou 1 ou 2 radicaux alkylthio.

Le terme "aryle" ou "Ar" tel qu'il est utilisé ici, désigne des radicaux aromatiques monocycliques ou bicycliques contenant de 6 à 10 atomes de carbone dans la partie cyclique, tels que les radicaux phényle, naphtyle, phényle substitué ou naphtyle substitué, le radical phényle ou

naphtyle pouvant être substitué par 1 ou 2 radicaux alkyle inférieur, 1 ou 2 atomes d'halogène (chlore, brome ou fluor), 1 ou 2 radicaux alcoxy inférieur, 1 ou 2 groupements hydroxy, 1 ou 2 radicaux alkylamine, 1 ou 2 radicaux alcanoylamine, 1 ou 2 radicaux arylcarboxylamine, 1 ou 2 radicaux amine, 1 ou 2 groupements nitro, 1 ou 2 groupements cyano, 1 ou 2 groupements thiol, et/ou 1 ou 2 radicaux alkylthio.

Le terme "aralkyle", "arylalkyle" ou "aryl-alkyle inférieur", tel qu'il est utilisé ici, soit isolément soit en tant que partie d'un autre groupement, désigne des radicaux alkyle inférieur tels que ceux qui sont indiqués ci-dessus, portant un substituant aryle, tels que le radical benzyle.

Le terme "alcoxy inférieur", "alcoxy" ou "aralcoxy", tel qu'il est utilisé ici, soit isolément soit en tant que partie d'un autre groupement, comprend l'un quelconque des radicaux alkyle inférieur, alkyle ou aralkyle ci-dessus, lié à un atome d'oxygène.

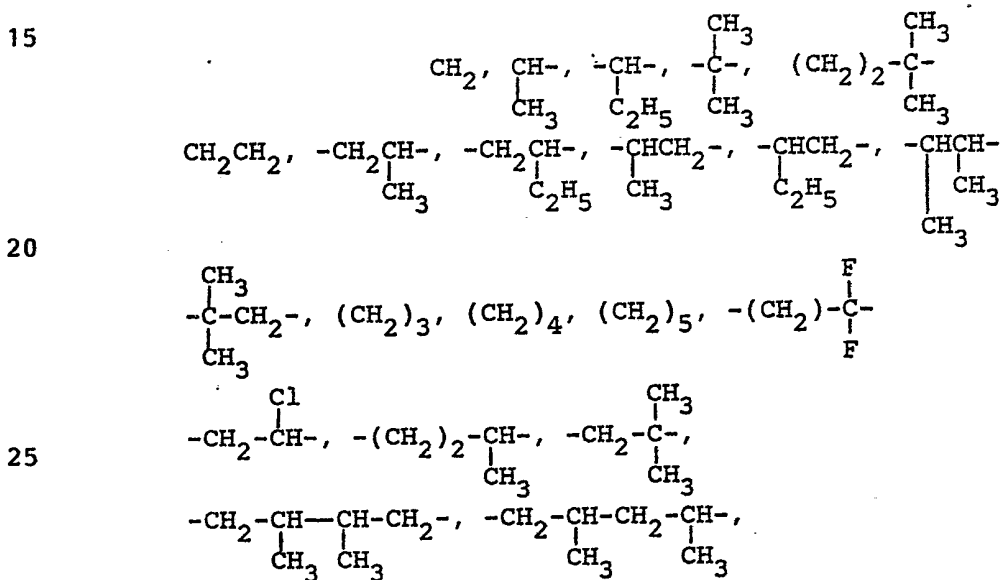
Le terme "alcanoyle", tel qu'il est utilisé ici en tant que partie d'un autre groupement, désigne un radical alkyle lié à un groupement carbonyle.

Le terme "alcényle inférieur", tel qu'il est utilisé ici, soit en tant que tel soit en tant que partie d'un autre groupement, désigne des radicaux à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 12 atomes de carbone, de préférence de 2 à 6 atomes de carbone, dans la chaîne normale, qui comportent une double liaison dans la chaîne normale, tels que les radicaux 2-propényle, 3-butényle, 2-butényle, 4-pentényle, 3-pentényle, 2-hexényle, 3-hexényle, 2-heptényle, 3-heptényle, 4-heptényle, 3-octényle, 3-nonényle, 4-décényle, 3-undécényle, 4-dodécényle, et les radicaux similaires.

Le terme "alcynyle inférieur", tel qu'il est utilisé ici, soit en tant que tel soit en tant que partie d'un autre groupement, désigne des radicaux à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 12 atomes de carbone, de préférence de 2 à 6 atomes de carbone, dans la chaîne normale, qui comportent une triple liaison dans la chaîne normale, tels que les radicaux 2-propynyle, 3-butynyle, 2-butynyle, 4-

pentynyle, 3-pentynyle, 2-hexynyle, 3-hexynyle, 2-heptynyle, 3-heptynyle, 4-heptynyle, 3-octynyle, 3-nonynyle, 4-décynyle, 3-undécynyle, 4-dodécynyle, et les radicaux
5 similaires.

Les termes $(\text{CH}_2)_m$, $(\text{CH}_2)_n$ et $(\text{CH}_2)_p$ comprennent des radicaux à chaîne droite ou ramifiée ayant de 0 à 4 atomes de carbone dans la chaîne normale dans le cas de $(\text{CH}_2)_m$, de 1 à 5 atomes de carbone dans la chaîne normale dans le cas de
10 $(\text{CH}_2)_n$, et de 1 à 4 atomes de carbone dans la chaîne normale dans le cas de $(\text{CH}_2)_p$, et pouvant contenir un ou plusieurs substituants alkyle inférieur et/ou halogène. Les exemples de $(\text{CH}_2)_m$, $(\text{CH}_2)_n$ et $(\text{CH}_2)_p$ comprennent.



et les groupements similaires.

Le terme $(\text{CH}_2)_q$ désigne des radicaux à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 12 atomes de carbone dans la chaîne normale et comprend l'un quelconque des exemples précédents
35 de $(\text{CH}_2)_m$, $(\text{CH}_2)_n$ et $(\text{CH}_2)_p$, ainsi que $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_7$, $(\text{CH}_2)_8$, $(\text{CH}_2)_9$, $(\text{CH}_2)_{10}$, $(\text{CH}_2)_{11}$, $(\text{CH}_2)_{12}$, et éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupements halogène, hydroxy, alcoxy, amine, alkylamine, arylamine,

amide, thioamide, thiol, alkylthio, arylthio, cyano ou nitro.

5 Le terme "amide" désigne le groupement $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CN} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^6 \quad \text{R}^7 \end{array}$

dans lequel R^6 et R^7 sont indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou aryle.

10 Le terme "sel de polyhydroxyamine" désigne un sel de glucamine ou le tris(hydroxyméthyl)aminométhane.

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

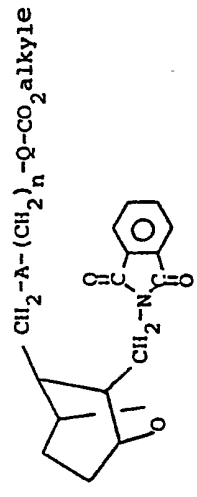
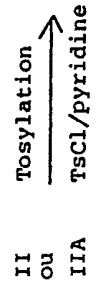
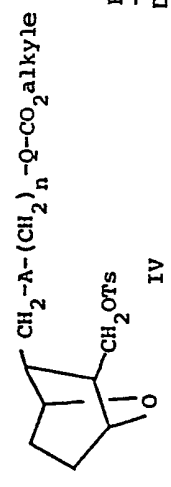
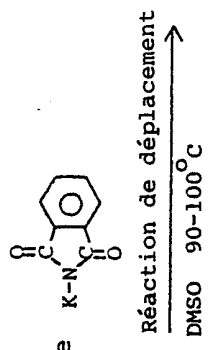
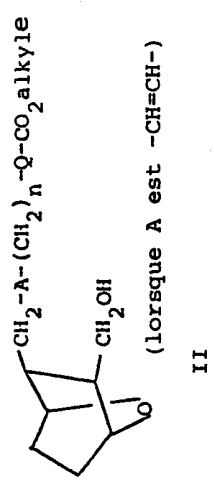
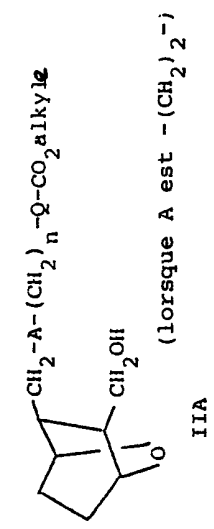
15 On préfère les composés de formule I dans laquelle m est égal à 1 ou 2, A est $-\text{CH}=\text{CH}-$, n est un nombre de 1 à 4,

Q est une liaison simple ou $-\text{C}(\text{F}_2)-$, $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, $(\text{CH}_2)_2$, ou $-\text{CH}=\text{CH}$,
 20 R est CO_2H ou CH_2OH , p est égal à 1, R^1 est un atome d'hydrogène, $(\text{CH}_2)_q$ est $-\text{CH}_2-$, R^2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R^3 est un radical alkyle inférieur, tel que le radical pentyle, hexyle ou heptyle, ou un radical alcoxy inférieur, tel que le radical pentoxy, ou un radical alkylamine inférieur tel que le radical pentylamine.

25 Les composés de formule I selon l'invention peuvent être préparés de la façon décrite ci-dessous.

5
10
15
20
25
30
35

A. p est 1, m est 1, Q est -CH₂- ou une liaison simple et R¹ est H



5

10

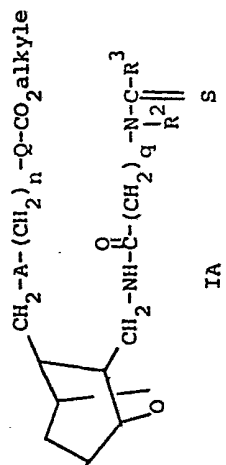
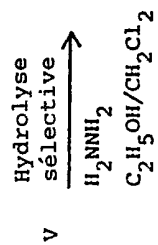
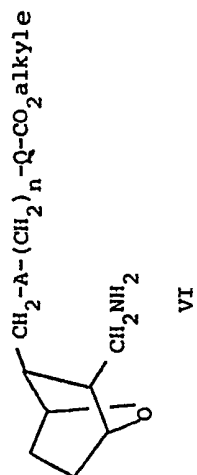
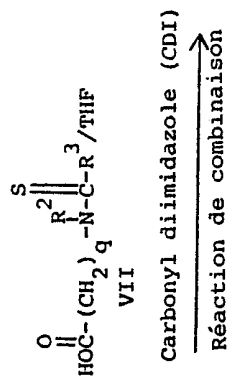
15

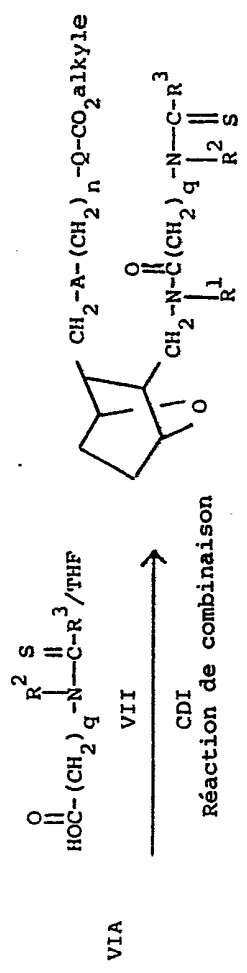
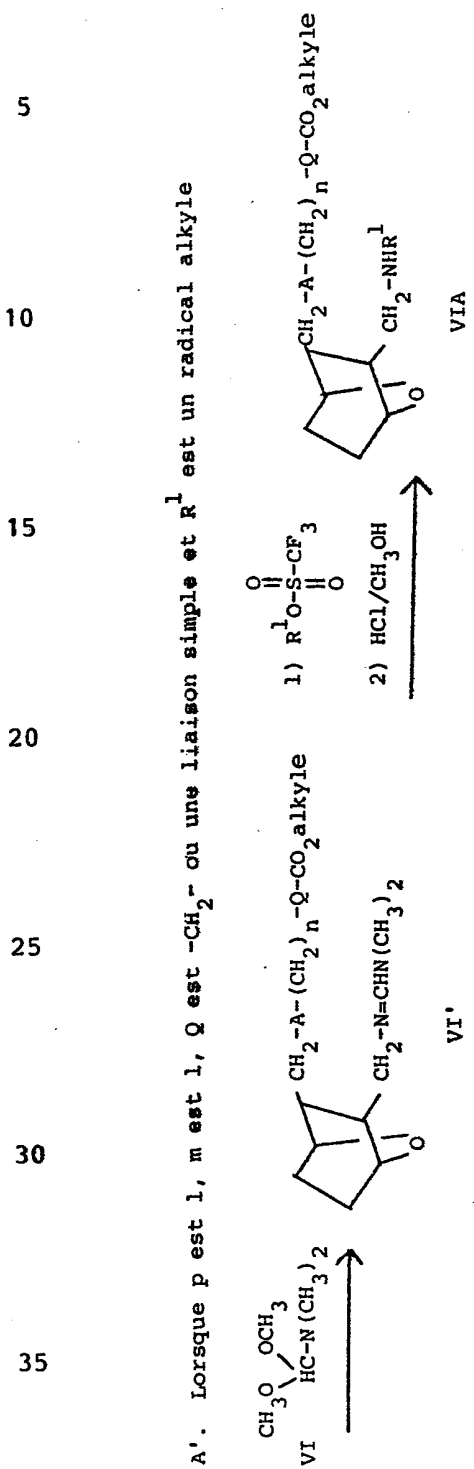
20

25

30

35

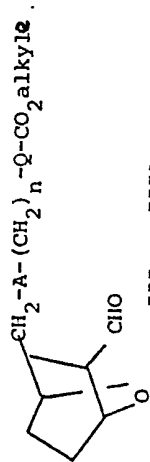




35 30 25 20 15 10 5

B. Lorsque Q est CH₂ ou une liaison simple, p est un nombre de 2 à 5, m est 1 et R¹ est H

II
ou
IIA
Oxydation de Collins
→



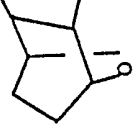
III (lorsque A est -CH=CH-
IIIA (lorsque A est -(CH₂)₂-)

Wittig
↑
(C₆H₅)₃P=CHOCH₃

CH₂-A-(CH₂)_n-Q-CO₂ alkyle

CH=CH⁺OCH₃

VIII



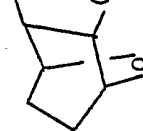
H₃O⁺
→

VIII

CH₂-A-(CH₂)_n-Q-CO₂ alkyle

(CH₂)₂ CHO

IX



(répéter
p-1 fois)

5

10

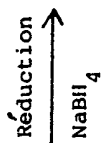
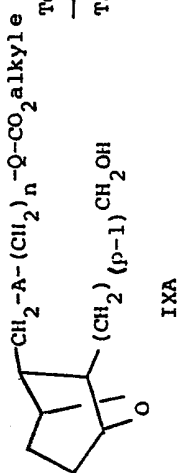
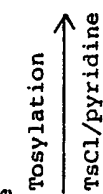
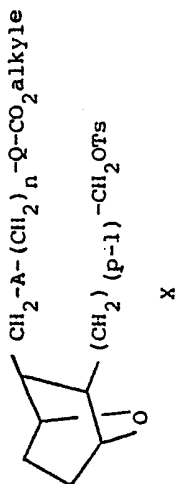
15

20

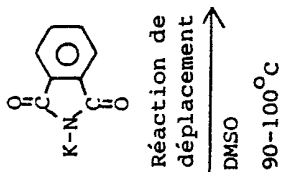
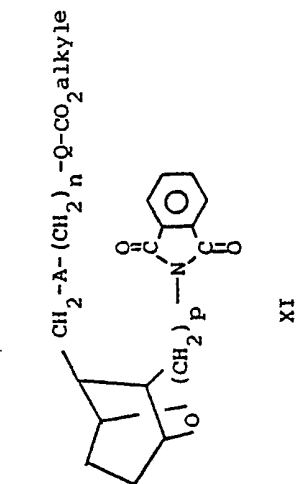
25

30

35



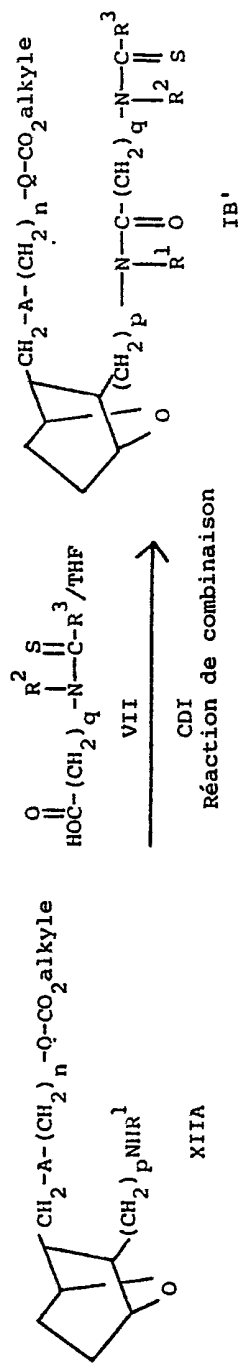
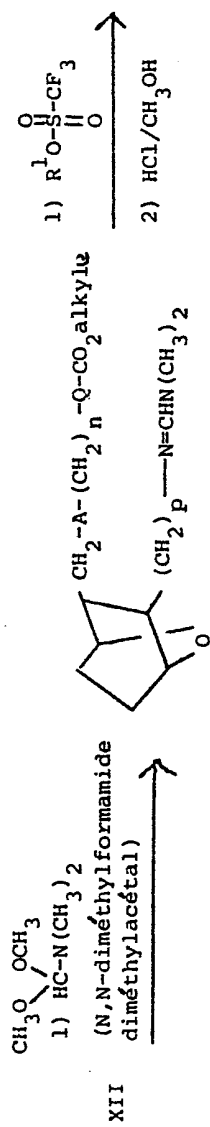
IX



X

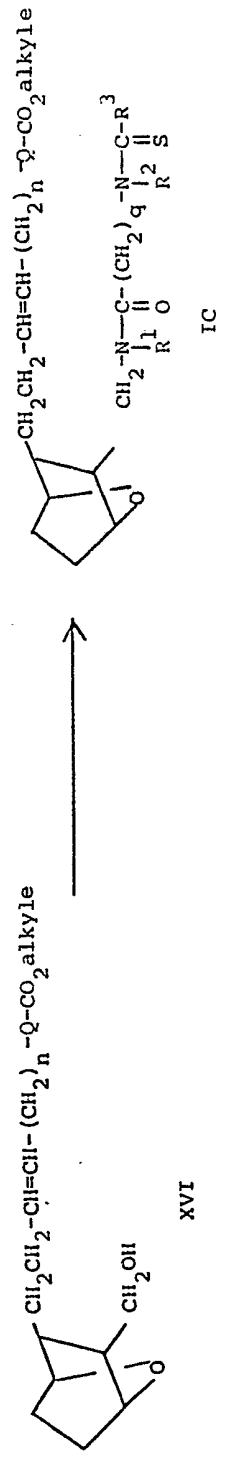
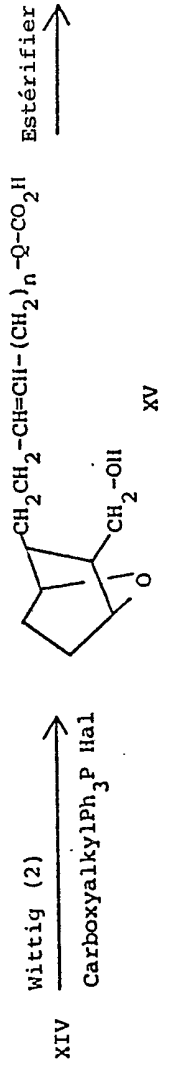
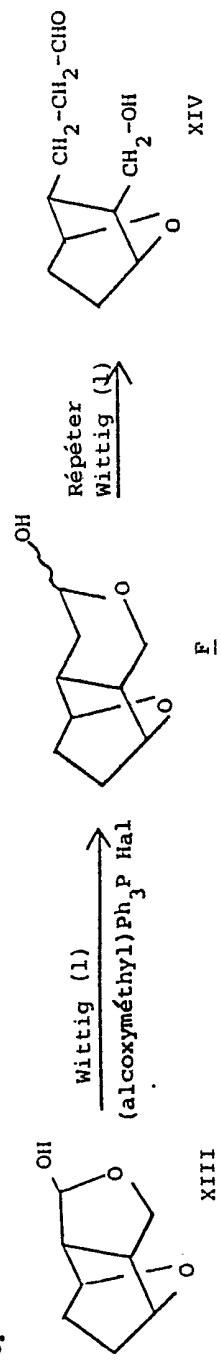
5
10
15
20
25
30
35

B'. Lorsque Q est CH₂ ou une liaison simple, p est un nombre de 2 à 5, m est 1 et R¹ est un radical alkyle



5
10
15
20
25
30
35

C. Lorsque m est 2, p est 1, A est -CH=CH- et Q est CH₂ ou une liaison simple



5

10

15

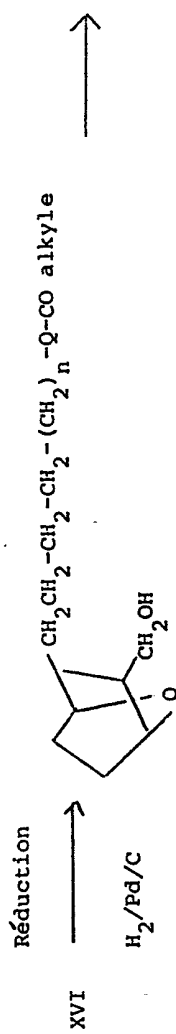
20

25

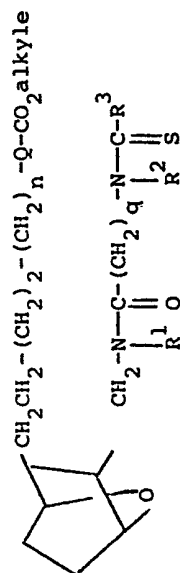
30

35

D. m est 2, p est 1, A est $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ et Q est CH_2 ou une liaison simple



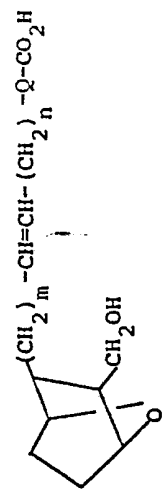
XVIIA



ID

5
10
15
20
25
30
35

E. Lorsque m est 3 ou 4, p est 1, A est -CH=CH- et Q est CH₂ ou une liaison simple

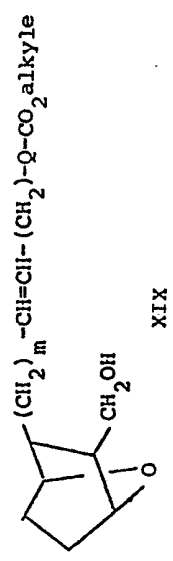


Répéter Wittig (1)
1 fois si m est 3
et 2 fois si m est 4

Wittig (2)

XVII

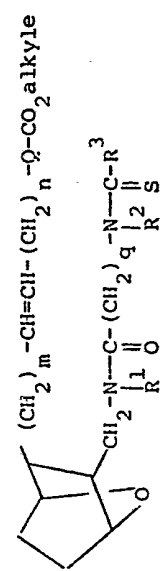
XVIII



Estérification

XVIII

(CH₂)_m -CH=CH- (CH₂)_n -Q-CO₂ alkyle



IE

5

10

15

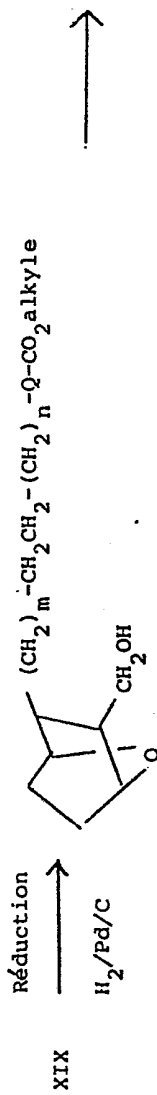
20

25

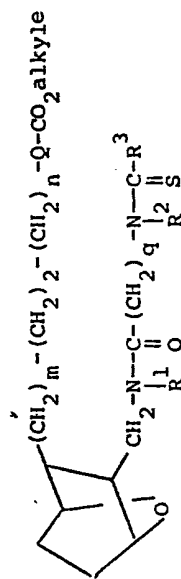
30

35

F. Lorsque m est 3 ou 4, p est 1, A est CH_2CH_2 et Q est CH_2 ou une liaison simple



XIXA



IP

5

10

15

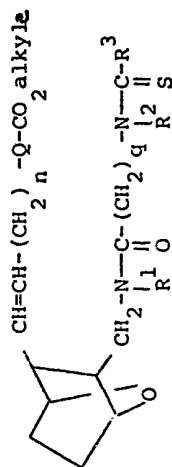
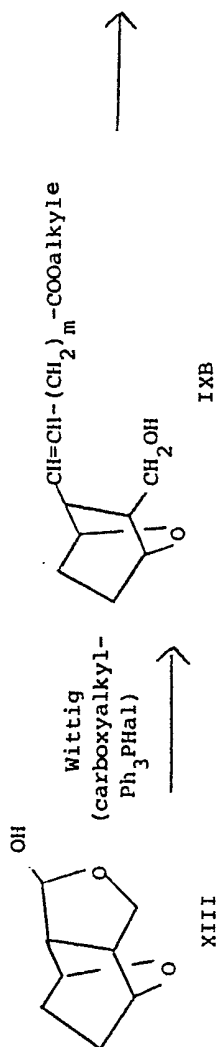
20

25

30

35

G. Lorsque $m=0$, A est $-\text{CH}=\text{CH}-$, p est 1, Q est CH_2 ou une liaison simple



5

10

15

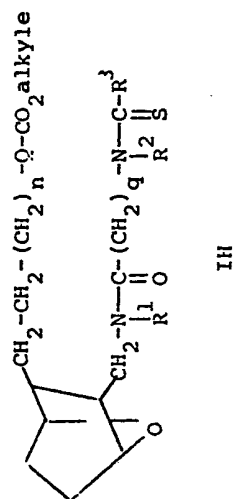
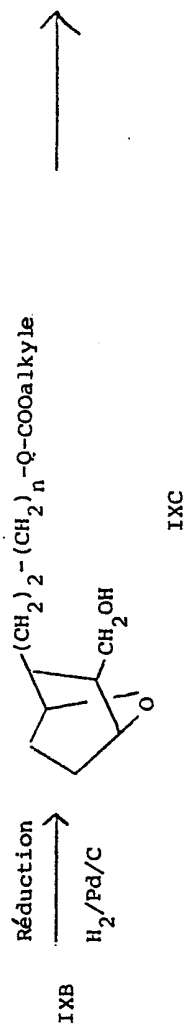
20

25

30

35

H. Lorsque $m=0$, A est $-(CH_2)_2-$, P est 1, Q est CH_2 ou une liaison simple



5

10

15

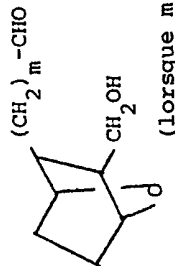
20

25

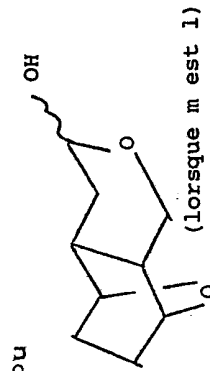
30

35

I. Lorsque Q est -CH=CH-

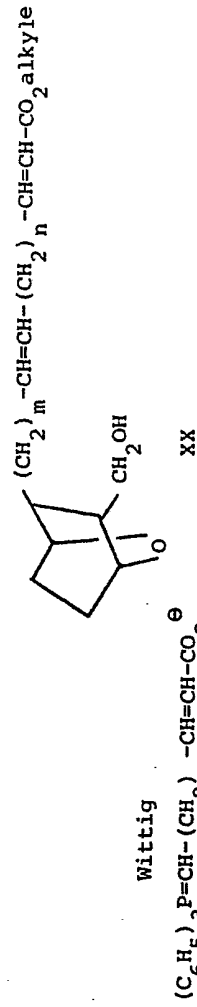


ou



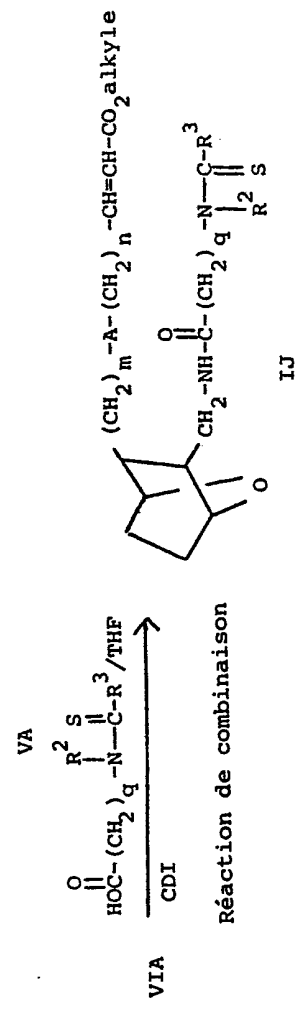
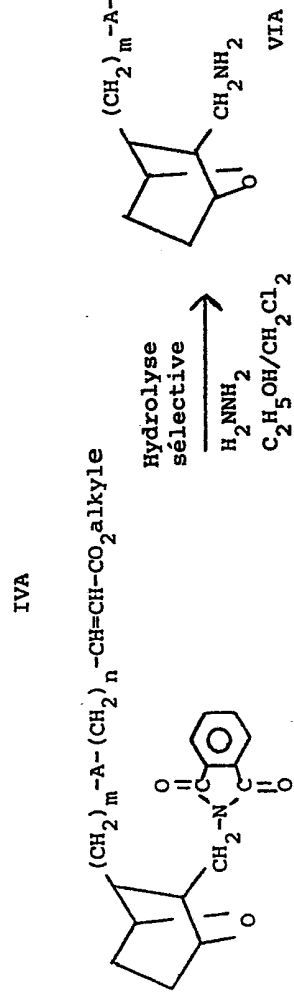
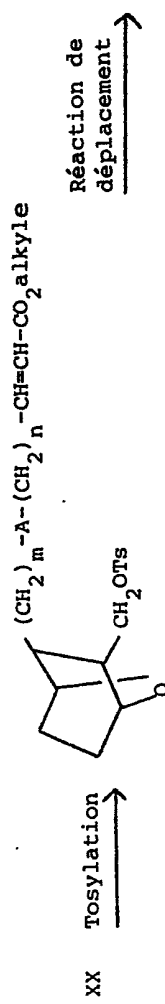
F

(lorsque m est 1, F = XVII)



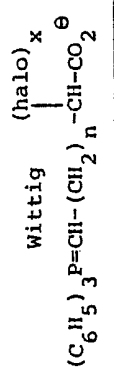
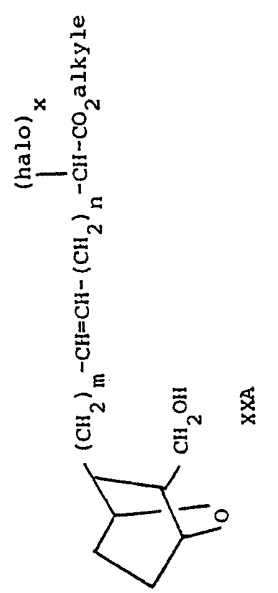
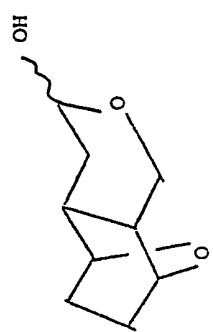
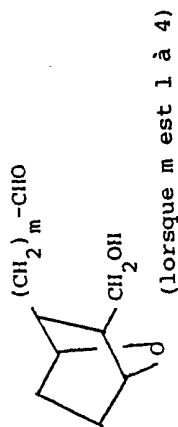
(lorsque A est CH=CH)

5
10
15
20
25
30
35



5
10
15
20
25
30
35

J. Lorsque Q est -CH- ou -C-
halo halo halo



(lorsque A est CH=CH)
et x est 1 ou 2

5

10

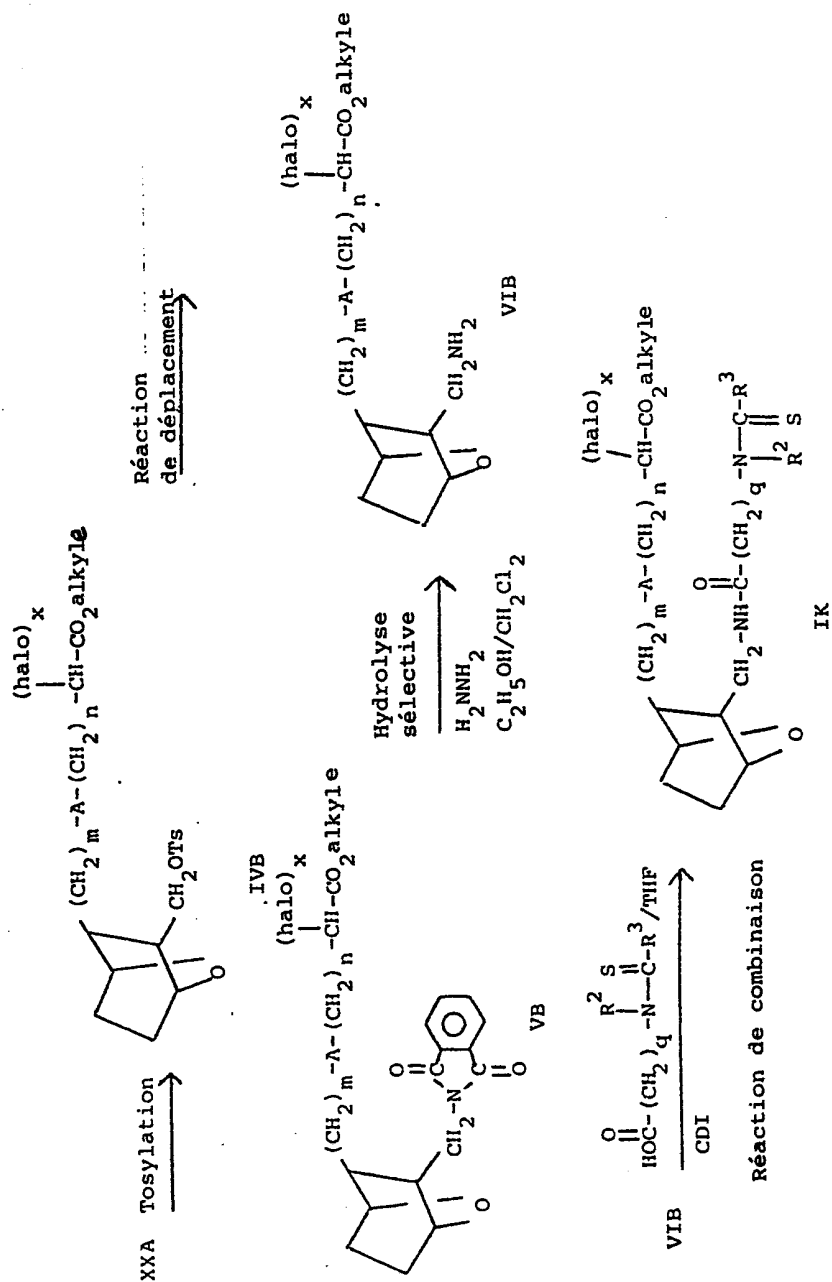
15

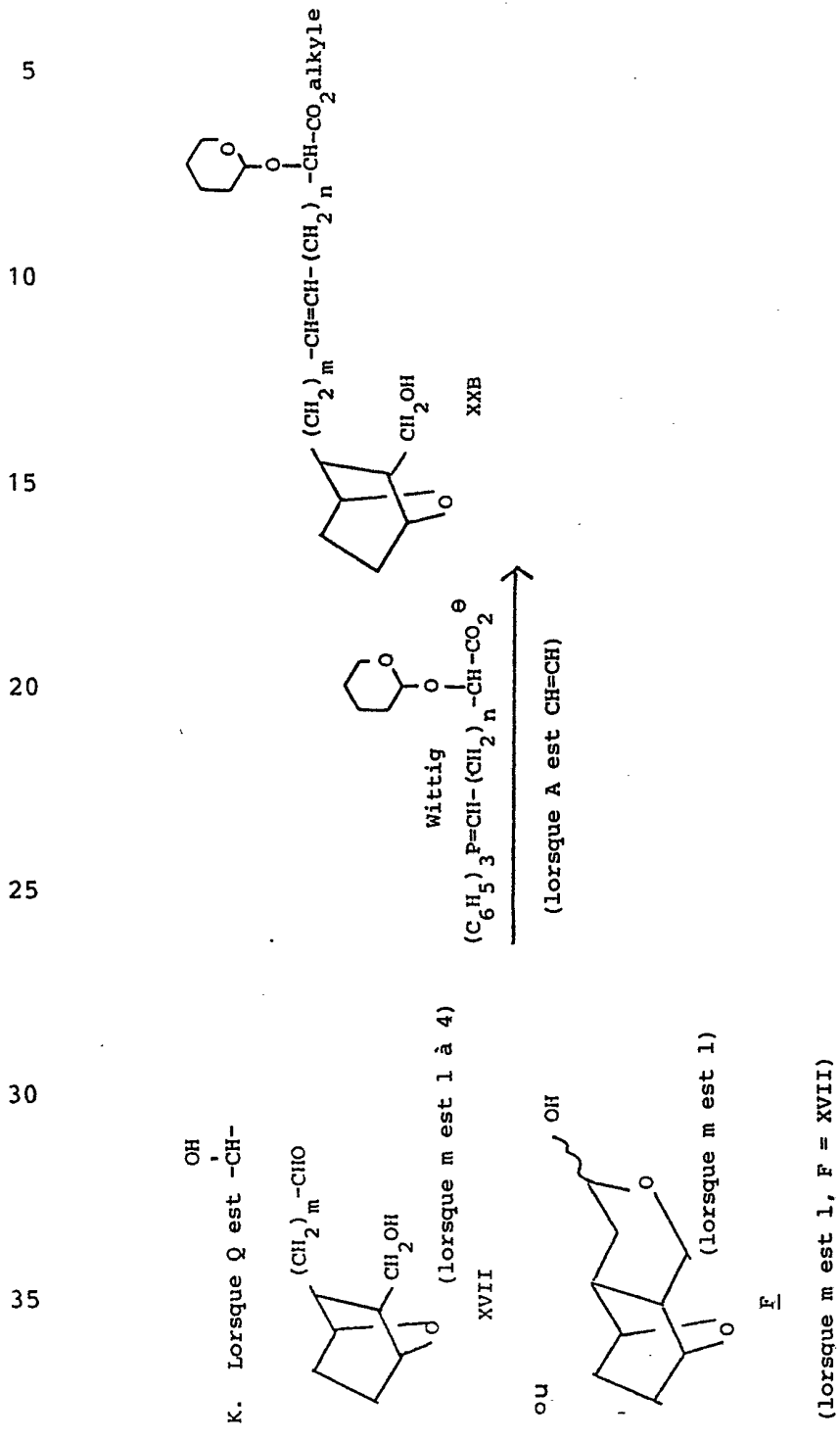
20

25

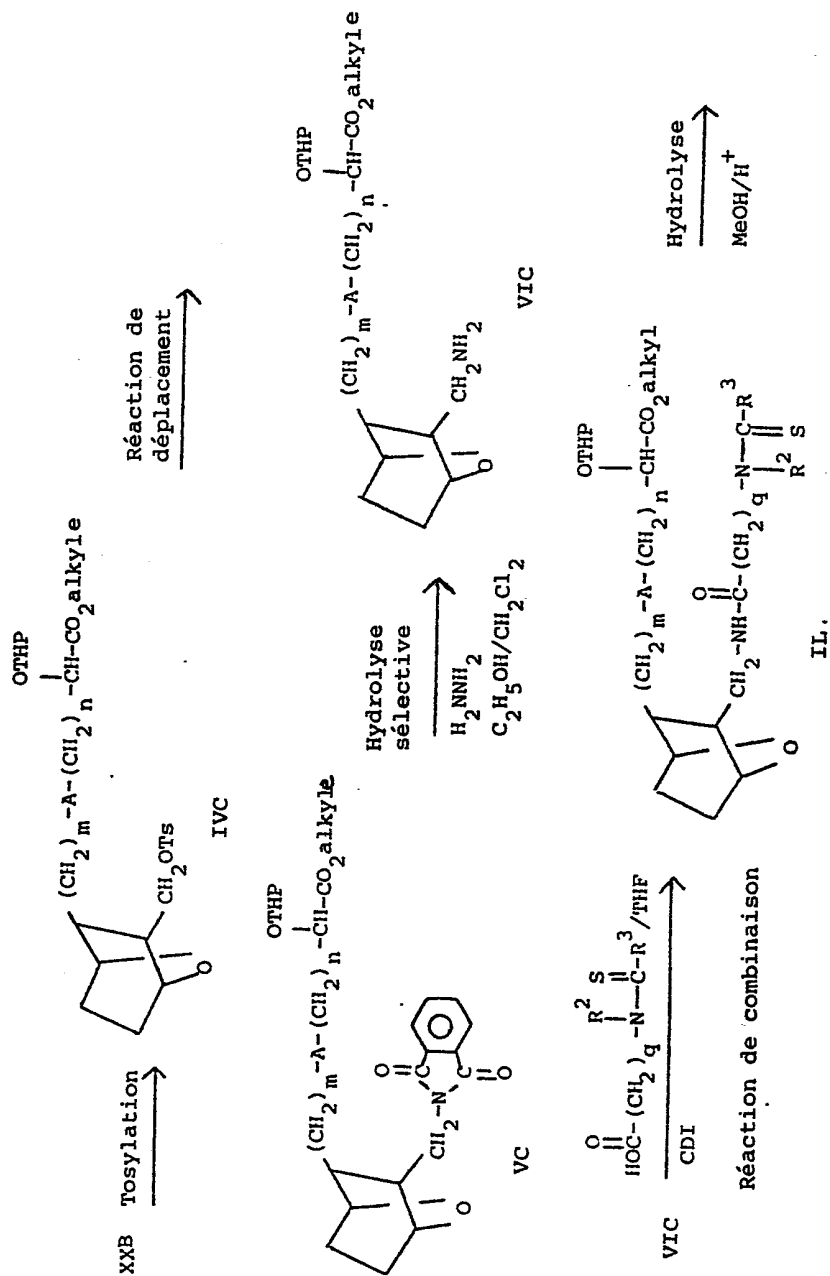
30

35





5
10
15
20
25
30
35



5

10

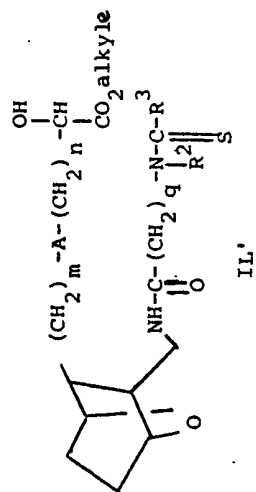
15

20

25

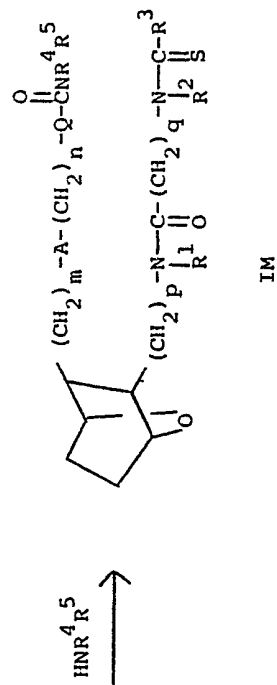
30

35



L. Lorsque R est CNR^{4,5} (où R⁴ et R⁵ sont autres qu'un groupement hydroxy ou alcoxy)

IA,
 IB,
 IC,
 ID,
 IE,
 IF,
 IG,
 IH,
 IL,
 IJ ou
 IK



5

10


15

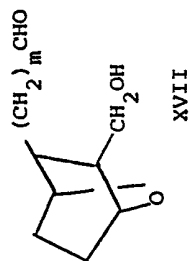
20

25

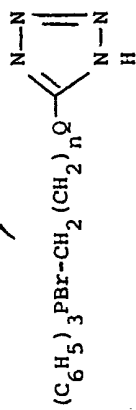
30

35

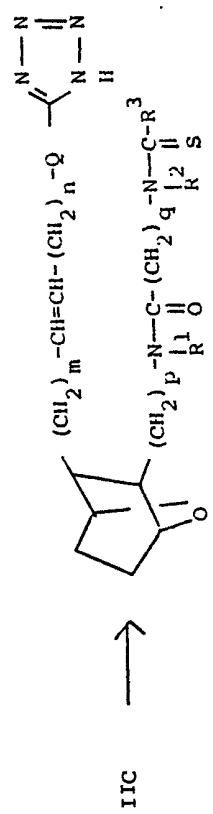
M. Lorsque R est  et A est CH=CH



Wittig

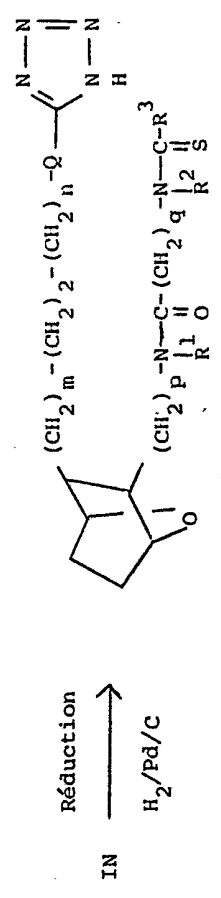


5
10
15
20
25
30
35



IN

N. Lorsque R est $(CH_2)_2$ et A est $(CH_2)_2$



IO

Réduction
H₂/Pd/C

5

10

15

20

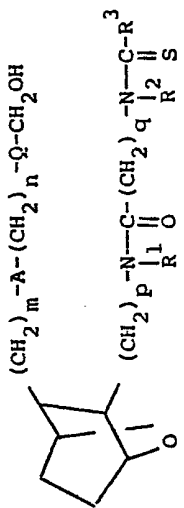
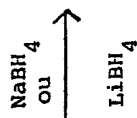
25

30

35

O. Lorsque R est CH₂OH

IA à IH,
IL,
ou
esters de
IJ et IK



IP

5

10

15

20

25

30

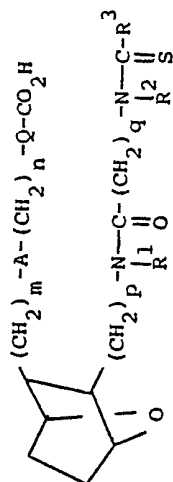
35

P. Lorsque R est CO_2H

IA à IH,
IL

Hydrolyse
LiOH, HCl

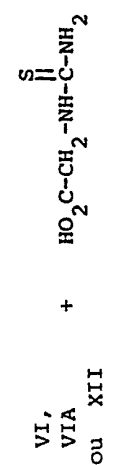
→



(IQ lorsque A est $\text{CH}=\text{CH}$)
(IR lorsque A est $(\text{CH}_2)_2$)

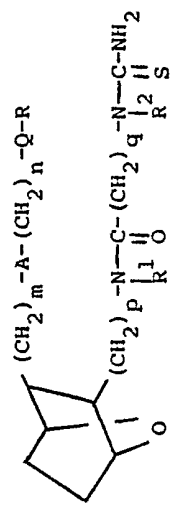
5
10
15
20
25
30
35

R. Lorsque R³ est NH₂



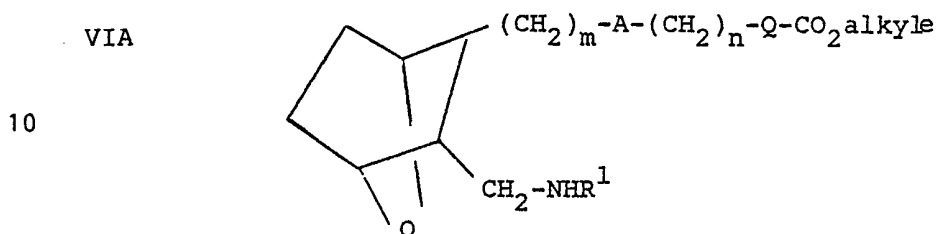
1) carbonyldiimidazole
2) hydrolyse

—————>

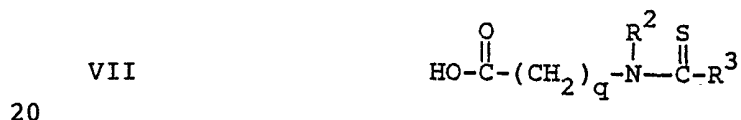


IT

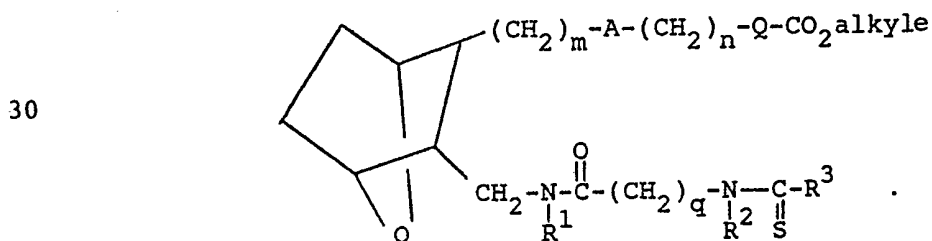
lorsque R^1 est un radical alkyle inférieur, on procède à une réaction d'alkylation comme dans la référence M. J. O'Donnell et al., Tetrahedron Lett. (1984), 25, 3651-3654 pour obtenir un composé de formule VIA



15 On fait ensuite subir à l'amine VI ou VIA une réaction de combinaison en la faisant réagir avec un acide de formule VII



en présence d'un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofuranne ou le carbonyldiimidazole (CDI) sous une atmosphère inerte, telle que l'argon, en utilisant un rapport molaire VI/VII compris dans l'intervalle d'environ 1:1 à environ 1:1,2, pour former l'amide-ester de l'invention, de formule IA ou IA'

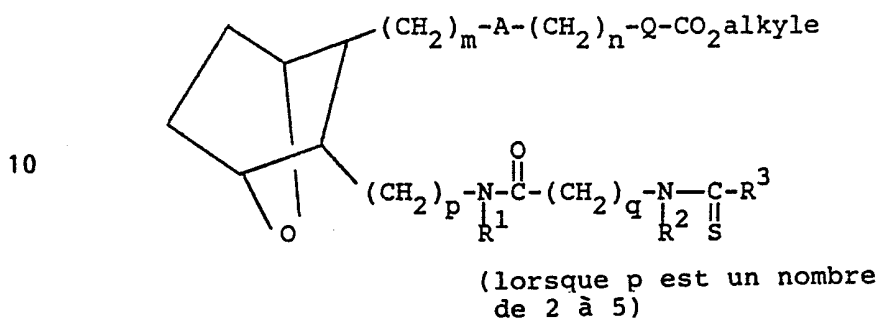


(IA - lorsque R^1 est un atome d'hydrogène

IA' - lorsque R^1 est un radical alkyle inférieur)

On utilise les séquences réactionnelles identifiées

par "B" et "B'" pour préparer les composés de l'invention dans la formule desquels Q est $-\text{CH}_2-$ ou une liaison simple, p est un nombre de 2 à 5, et R est un radical CO_2 alkyle, c'est-à-dire les composés de formule



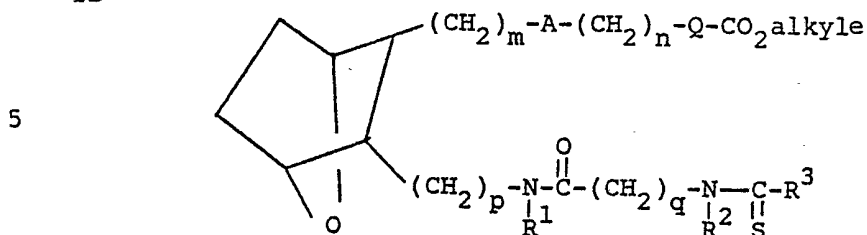
15 (IB - lorsque R^1 est un atome d'hydrogène
IB' - lorsque R^1 est un radical alkyle).

On utilise le composé II ou IIA pour former l'aldéhyde III (lorsque A est $-\text{CH}=\text{CH}$) ou IIIA (lorsque A est $-(\text{CH}_2)_2$). Ainsi, pour former l'aldéhyde III lorsque A est $-\text{CH}=\text{CH}$, on fait subir au composé II une oxydation de Collins, en faisant réagir par exemple II avec du trioxyde de chrome dans de la pyridine. Pour former l'aldéhyde IIIA (lorsque A est $(\text{CH}_2)_2$), on réduit le composé II, par exemple avec de l'hydrogène sur un catalyseur à base de palladium sur

25 charbon, pour former le composé hydroxyméthylé IIA (lorsque A est $(\text{CH}_2)_2$), et on fait subir au composé IIA une oxydation de Collins pour former l'aldéhyde IIIA (lorsque A est $(\text{CH}_2)_2$). On utilise l'aldéhyde III ou IIIA pour préparer l'aldéhyde IX (lorsque p est un nombre de 2 à 5) en procédant à une

30 séquence d'homologation, par exemple une réaction de Wittig avec $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHOMe}$, suivie d'une hydrolyse, (p-1) fois. On transforme ensuite l'aldéhyde IX (lorsque p est un nombre de 2 à 5) en les composés de cette invention dans la formule desquels p est un nombre de 2 à 5, c'est-à-dire

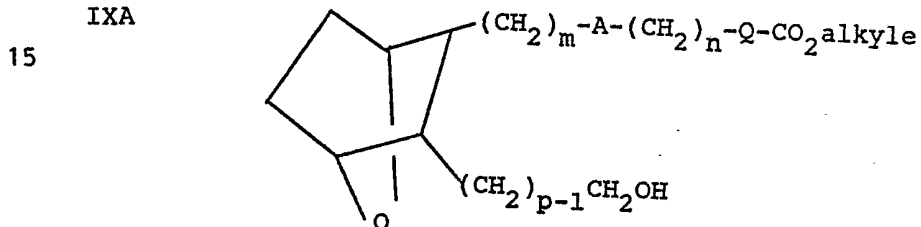
IB



(lorsque p est un nombre de 2 à 5)

10 en réduisant l'aldéhyde IX en le faisant réagir avec un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium, pour former l'alcool IXA

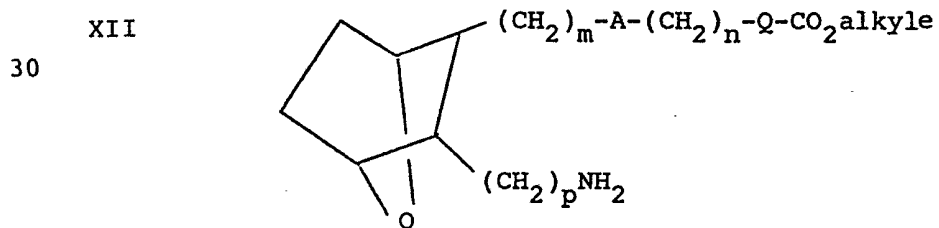
IXA



20

On fait subir à l'alcool IXA une réaction de tosylation telle que celle décrite ci-dessus pour former le tosylate X, auquel on fait subir une réaction de déplacement avec du phtalimide de potassium, comme décrit ci-dessus, pour former le phtalimide XI. On fait ensuite subir au phtalimide XI une hydrolyse sélective, comme décrit ci-dessus, pour former l'amine XII

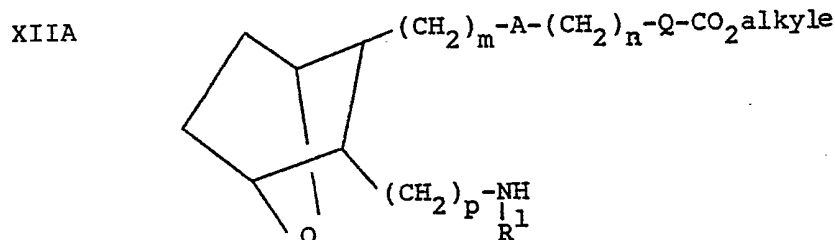
XII



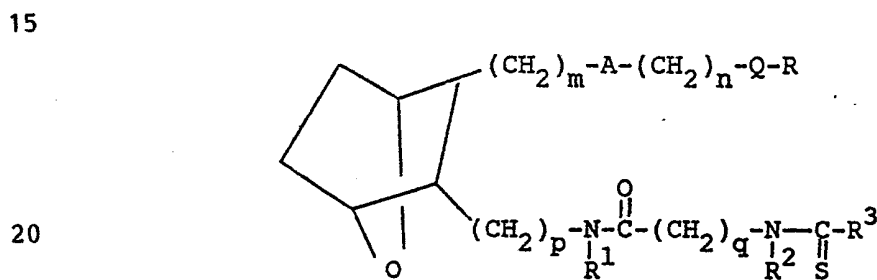
35

Comme on le voit dans la séquence réactionnelle "B'", lorsque R¹ est un radical alkyle inférieur, on procède à une réaction d'alkylation comme dans la référence O'Donnell

et al., ci-dessus, pour obtenir un composé de formule XIIA



On fait ensuite réagir l'amine XII ou XIIA avec l'acide VII dans une réaction de combinaison CDI telle que celle qui est décrite ci-dessus, pour former l'amide-ester de l'invention, de formule IB ou IB'



(IB - lorsque R^1 est un atome d'hydrogène

IB' - lorsque R^1 est un radical alkyle inférieur).

25 On peut préparer les composés de l'invention dans la formule desquels m est égal à 2, A est $-CH=CH-$, p est égal à 1 et Q est CH_2 ou une liaison simple, comme schématisé dans la séquence réactionnelle "C", en faisant subir au composé de

30 départ XIII une réaction de Wittig, désignée par Wittig (1), en faisant réagir XIII avec un halogénure d'alcoydiméthyltriphenylphosphonium, tel que le chlorure de méthoxydiméthyltriphenylphosphonium, comme décrit par exemple dans l'Exemple 4 du brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054, pour former

35 le composé F. On répète le processus Wittig (1) sur le composé F pour former l'aldéhyde XIV. On fait ensuite subir à ce dernier une réaction dite Wittig (2), dans laquelle on fait réagir XIV avec un halogénure de carboxyalkyltriphenylphosphonium, tel que le bromure de carboxypentyltriphenyl-

phosphonium, pour former le composé hydroxyméthylé XV. On estérifie le composé XV, en le faisant réagir par exemple avec du diazométhane, pour former l'ester XVI, que l'on
5 utilise ensuite à la place du composé II dans le schéma réactionnel "A" pour former le composé IC de l'invention.

Comme le montre la séquence réactionnelle "D", on peut préparer les composés de l'invention dans la formule desquels m est égal à 2, A est $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, p est égal à 1 et Q
10 est CH_2 ou une liaison simple, comme schématisé dans la séquence réactionnelle "D", en réduisant le composé hydroxyméthylé XVI pour former le composé XVIIA, que l'on utilise ensuite à la place du composé IIA dans la séquence réactionnelle "A" pour former le composé ID de l'invention.

15 Comme le montre la séquence réactionnelle "E", on peut préparer les composés de l'invention dans la formule desquels m est égal à 3 ou 4, A est $-\text{CH}=\text{CH}-$, p est égal à 1 et Q est CH_2 ou une liaison simple, en faisant subir à l'aldéhyde XIV le processus Wittig (1) une seule fois dans le
20 cas où m est égal à 3, et une seconde fois dans le cas où m est égal à 4, pour former l'aldéhyde XVII. On fait ensuite subir à l'aldéhyde XVII la réaction Wittig (2) pour former l'acide XVIII, que l'on estérifie pour former l'ester XIX, que l'on utilise ensuite à la place du composé II dans le
25 schéma réactionnel "A" pour former le composé IE de l'invention.

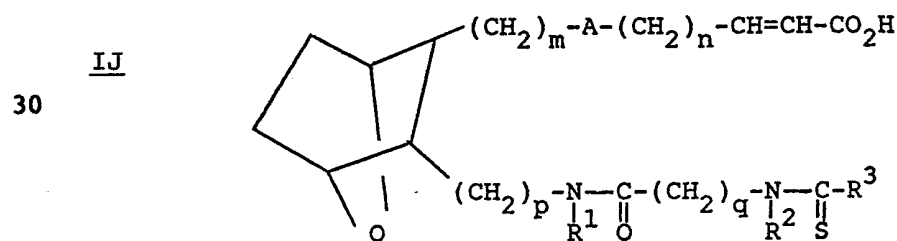
Comme le montre la séquence réactionnelle "F", on peut préparer les composés de l'invention dans la formule desquels m est égal à 3 ou 4, A est CH_2CH_2 , p est égal à 1 et
30 Q est CH_2 ou une liaison simple, en réduisant le composé hydroxyméthylé XIX pour former le composé XIXA, que l'on utilise ensuite à la place du composé II dans le schéma réactionnel "A" pour former le composé IF de l'invention.

Ainsi, on peut préparer les composés de l'invention
35 dans la formule desquels m est égal à 0, 2, 3 ou 4, et p est égal à 2, 3 ou 4, en remplaçant, dans les séquences réactionnelles A et B, le composé hydroxyméthylé II ou IIA par le composé hydroxyméthylé XVI, XVIIA, XIX ou XIXA.

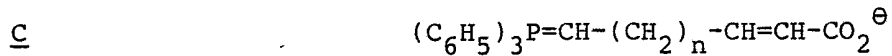
Comme le montre la séquence réactionnelle "G", on peut préparer les composés de l'invention dans la formule desquels m est égal à 0, A est CH=CH, p est égal à 1 et Q est CH₂ ou une liaison simple, c'est-à-dire les composés de formule IG, en faisant subir au composé XIII, (préparé comme décrit dans l'Exemple 3 du brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054) une réaction de Wittig, comme décrit par exemple dans l'Exemple 6(c) du brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054, en faisant réagir B avec un halogénure de carboxyalkyltriphenylphosphonium, tel que le bromure de carboxypentyltriphenyl phosphonium, pour former le composé hydroxyméthylé IXB, que l'on peut ensuite utiliser pour former l'ester IG, que l'on peut hydrolyser à son tour en l'acide correspondant.

Comme le montre la séquence réactionnelle "H", lorsqu'on veut préparer les composés de l'invention dans la formule desquels m est égal à 0 et A est (CH₂)₂, on réduit le composé hydroxyméthylé IXB en le traitant par de l'hydrogène en présence d'un catalyseur à base de palladium sur charbon, pour former le composé hydroxyméthylé IXC, que l'on peut ensuite utiliser pour former l'ester IH, que l'on peut ensuite hydrolyser en l'acide correspondant.

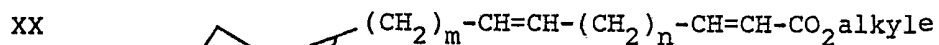
Comme le montre la séquence réactionnelle "I", on peut préparer les composés de formule I de l'invention dans laquelle Q est -CH=CH-, c'est-à-dire les composés de formule IJ



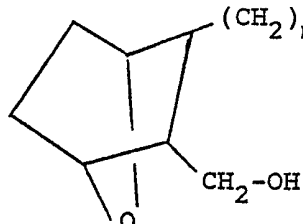
35 en faisant subir à l'aldéhyde XVII ou au composé F (lorsque m est égal à 1) une réaction de Wittig, en le faisant réagir avec le réactif de Wittig C



5 pour former l'alcool de formule XX



10

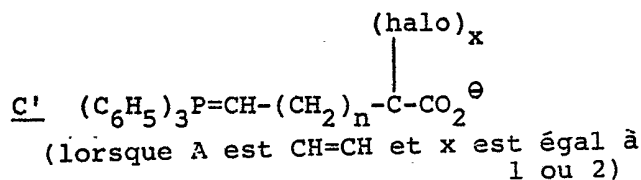


15 que l'on utilise ensuite à la place de l'alcool II ou IIA dans la séquence réactionnelle "A" pour former IJ.

Dans la séquence réactionnelle "J", on prépare les

composés dans la formule desquels Q est $\begin{array}{c} \text{hal} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{halo} \quad \text{halo} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{C}- \end{array}$
 en faisant subir à XVII ou à F (lorsque m est égal à 1) une
 20 réaction de Wittig avec

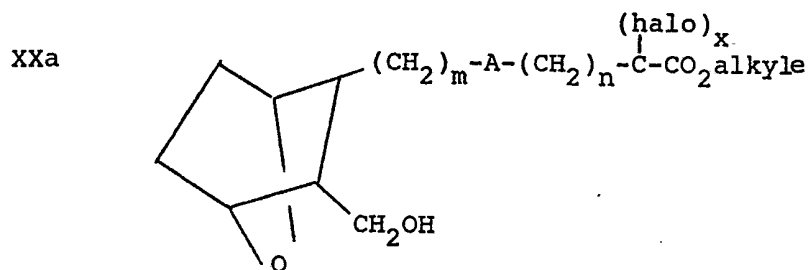
C'



25

pour former l'alcool XXA

30



35

que l'on utilise ensuite, à la place de l'alcool II ou IIA dans la séquence réactionnelle "A", pour former IK.

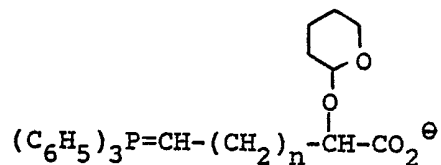
Comme le montre la séquence réactionnelle "K", on

forme les composés de l'invention dans la formule desquels Q

est $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, c'est-à-dire les composés de formule IL, en faisant
 5 réagir XVII ou F (lorsque m est égal à 1) avec le réactif de
 Wittig C''

C''

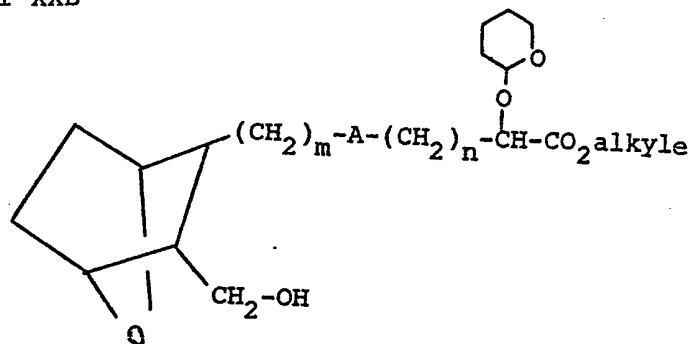
10



(préparé à partir du composé hydroxylé correspondant en
 utilisant des modes opératoires classiques) pour former
 15 l'alcool XXB

XXB

20

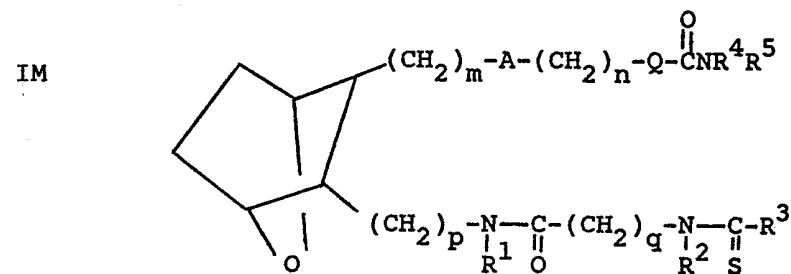


25

que l'on utilise ensuite à la place de l'alcool II ou IIA
 dans la séquence réactionnelle "A" pour former IL, que l'on
 hydrolyse en IL'.

Dans la séquence réactionnelle "L", on prépare les
 amides de l'invention, de formule développée IM

30



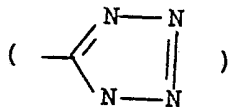
35

dans laquelle R^4 et R^5 sont indépendamment un atome
 d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle, en traitant
 l'ester IA à IH ou IL ou les esters de IJ ou IK par une amine

de formule



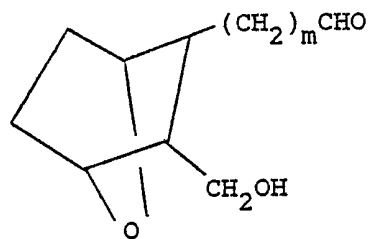
5

On prépare les composés de l'invention dans la
 formule desquels R est un noyau tétrazole () et

10 A est CH=CH, comme décrit dans la séquence réactionnelle "M",
 c'est-à-dire en faisant réagir l'alcool XVII

XVII

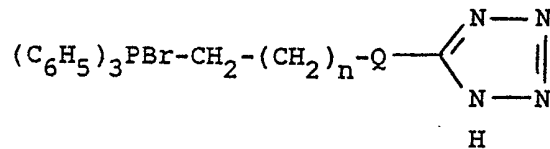
15



20 (préparé comme décrit dans le brevet des Etats-Unis
 d'Amérique N° 4.143.054) avec un réactif de Wittig de formule

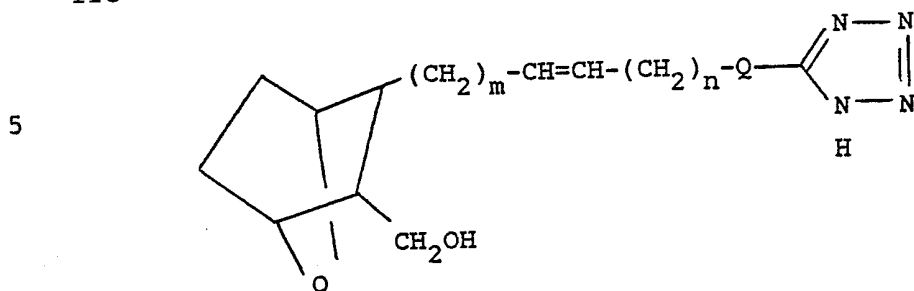
G

25



en présence d'une base, telle que le t-butylate de potassium
 ou la combinaison hydrure de sodium-diméthylsulfoxyde, en
 utilisant un rapport molaire F:G compris dans l'intervalle
 30 d'environ 1:1 à environ 0,2:1, pour former le composé
 hydroxyméthylé IIC

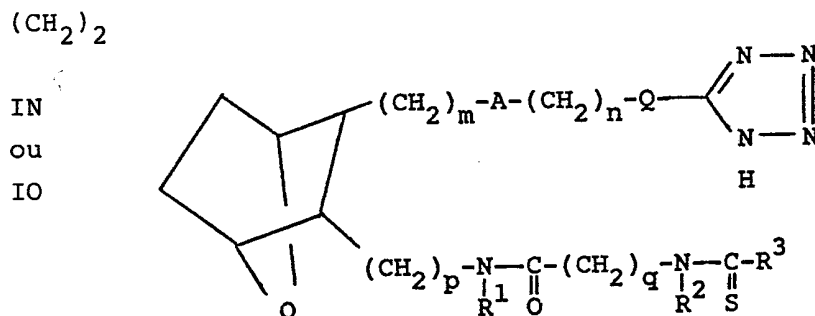
IIC



10

que l'on peut ensuite utiliser dans les séquences réactionnelles "A" et "B", à la place des composés II ou IIA, pour former les composés de l'invention de formule IN dans laquelle A est $-\text{CH}=\text{CH}-$, ou de formule IO dans laquelle A est

15

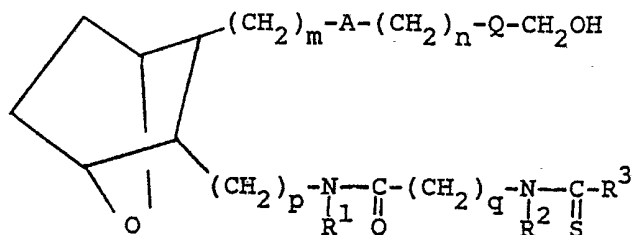


25 Ou bien, on peut préparer le composé IO en réduisant le composé IN en le traitant par de l'hydrogène en présence de palladium sur charbon.

30 Comme le montre la séquence réactionnelle "O", on peut préparer les composés de l'invention dans la formule desquels R est CH₂OH en réduisant les esters IA à IH et IL et les esters de J et K, par traitement avec du borohydrure de sodium ou du borohydrure de lithium pour former les composés de l'invention de formule IP

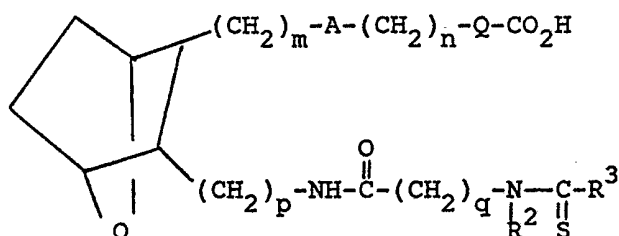
IP

5



10 Comme le montre la séquence réactionnelle "P", on peut transformer les esters IA, IA', IB, IB' à IH et IL en acides libres, c'est-à-dire en composés de formule

15



20 IQ (A est -CH=CH-)

IR (A est (CH₂)₂)

25 en traitant les esters par une base, telle que l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium, pour former le sel de métal alcalin correspondant, puis on neutralise à l'aide d'un acide, tel que l'acide chlorhydrique dilué ou l'acide oxalique, pour former les composés acides de l'invention, de formule IQ et IR.

30 Dans la séquence réactionnelle identifiée par "Q",

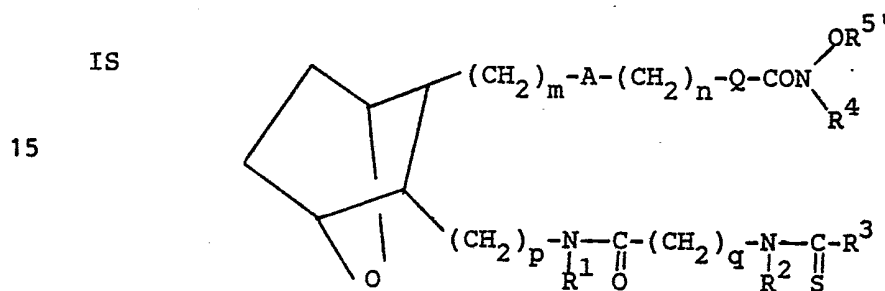
lorsque dans la formule I R est $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CN} \end{array} \begin{array}{l} \diagup \text{OR}^{5'} \\ \diagdown \text{R}^4 \end{array}$, où R^{5'} est un

35 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, on traite une solution de l'acide dissous dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofurane (THF) par du carbonyldiimidazole, et on agite le mélange à la température ambiante sous azote. On ajoute goutte à goutte l'ester actif résultant à une solution froide de chlorhydrate d'amine, de formule H

44

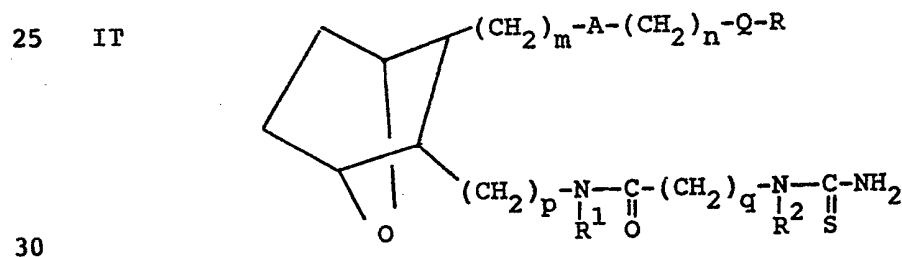


10 (dans laquelle $\text{R}^{5'}$ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, en utilisant un rapport molaire du chlorure d'acide au composé H qui est situé dans l'intervalle d'environ 0,3:1 à environ 1:1, et de préférence d'environ 0,5:1) et de triéthylamine dans du tétrahydrofurane, pour former l'hydroxamate IS.



20

Dans la séquence réactionnelle "R", on peut préparer les composés de l'invention dans la formule desquels R^3 est NH_2 , c'est-à-dire les composés de formule IT



en faisant réagir l'amine VI, VIA ou XII avec de la N-(aminothioxy)glycine en présence de carbonyldiimidazole, puis en hydrolysant le produit résultant pour former IT.

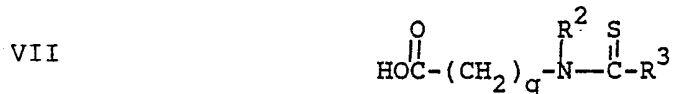
35

On forme le sel de tris(hydroxyméthyl)aminométhane de l'un quelconque des acides de formule I selon la présente invention en faisant réagir une solution de cet acide dans un solvant inerte tel que le méthanol avec du tris(hydroxy-

méthyl)aminométhane, et ensuite on chasse le solvant par évaporation pour laisser subsister le sel voulu.

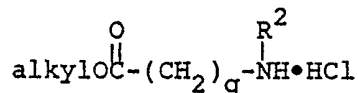
On peut préparer l'acide de départ, de formule VII

5



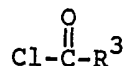
en faisant réagir l'ester d'acide de formule J

10 J



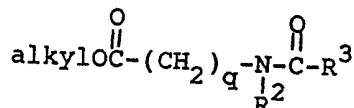
avec du chlorure d'acide K

15 K



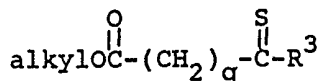
en présence d'une base telle que le carbonate de sodium, et d'éther et d'eau, pour former un composé de formule L

20 L



et en faisant réagir L avec du pentasulfure de phosphore ou le réactif de Lawesson, pour former un composé de formule M

25 M



que l'on traite par une base forte et de l'eau pour former l'acide VII.

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

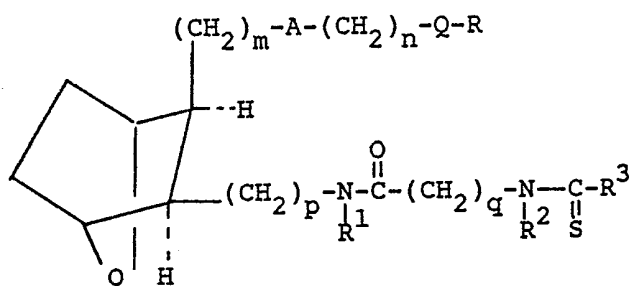
On peut préparer les diverses formes stéréo-isomères des composés de l'invention, à savoir les formes cis-exo, cis-endo et toutes les formes trans, ainsi que les couples stéréo-isomères, comme indiqué dans les exemples

d'application qui vont suivre, et en utilisant les produits de départ et en suivant les modes opératoires qui sont indiqués dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique

5 N° 4.143.054. Des exemples de ces stéréo-isomères sont donnés ci-dessous.

Ia

10

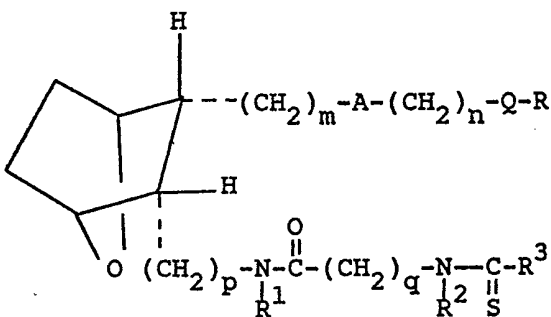


15

(cis-endo)

Ib

20

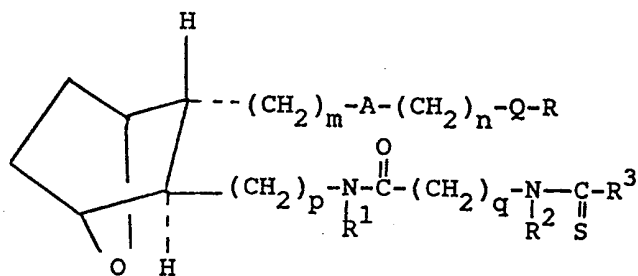


25

(cis-exo)

Ic

30

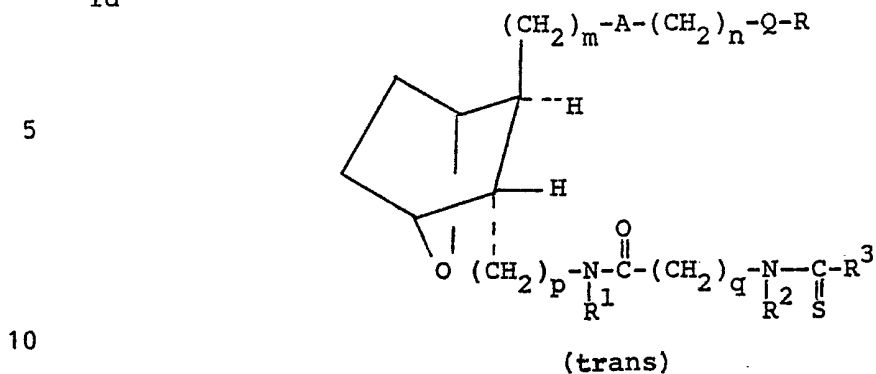


35

(trans)

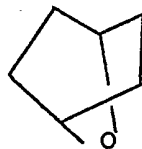
47

Id



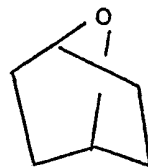
Le noyau de chacun des composés de l'invention est représenté sous la forme

15



20 pour plus de commodité, mais on se rendra compte que le noyau des composés de l'invention pourrait tout aussi bien être représenté sous la forme

25



30 Les composés de cette invention sont des agents cardio-vasculaires utilisables comme inhibiteurs d'agrégation plaquettaire, par exemple pour inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique, par exemple pour le traitement des thromboses telles que les thromboses coronaires ou cérébrales, et pour inhiber la broncho-

35 constriction. Ce sont également des antagonistes sélectifs

des récepteurs A₂ de la thromboxane et des inhibiteurs sélectifs de la synthétase, et ils ont par exemple un effet vasodilatateur pour le traitement des ischémies du myocarde, 5 telles que l'angine de poitrine.

Les composés de cette invention peuvent également être utilisés en association avec un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE) de l'AMP cyclique, tel que la théophylline ou la papavérine, pour la préparation et la 10 conservation de concentrés plaquettaires.

Les composés de l'invention peuvent être administrés par voie orale ou parentérale à diverses espèces de mammifères connues pour être sujettes à de telles maladies, par exemple l'homme, le chat, le chien, et les mammifères 15 similaires, à une dose efficace qui se situe dans l'intervalle posologique d'environ 0,1 à 100 mg/kg, de préférence d'environ 1 à 50 mg/kg, et notamment d'environ 2 à 25 mg/kg, à raison d'une dose unique ou de 2 à 4 doses quotidiennes fractionnées.

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

Les composés de l'invention peuvent également être administrés par voie locale pour traiter des maladies des vaisseaux périphériques, et en tant que tels ils peuvent être 35 présentés sous forme de crème ou de pommade.

Les exemples suivants représentent des formes de réalisation préférées de la présente invention. Toutes les températures sont exprimées en degrés Celsius.

Exemple 1

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

A. Acide [(1-thiohexyl)amino]acétique(1) [(1-oxohexyl)amine]Acétate d'éthyle

On a ajouté du chlorhydrate d'ester éthylique de
glycine (9,52 g, 70 mmoles) à un mélange refroidi de
10 carbonate de sodium (7,63 g, 72 mmoles) dans 70 ml d'eau et
70 ml d'éther. On a ajouté, goutte à goutte mais rapidement,
une solution de 9,82 ml de chlorure d'hexanoyle dans 10 ml
d'éther. On a retiré le bain de glace et on a agité le
mélange à la température ambiante pendant une heure. On a
15 ajouté 50 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium
et on a séparé les couches. On a réextrait la couche aqueuse
avec 50 ml d'éther. On a lavé l'ensemble des couches
éthérées avec 50 ml d'une solution saturée de bicarbonate de
sodium, 50 ml d'acide chlorhydrique 1N et trois fois 50 ml
20 d'eau, on a séché sur sulfate de magnésium, et on a chassé le
solvant sous vide, ce qui a laissé l'intermédiaire du titre
sous la forme d'une huile de couleur paille (11,24 g, 80 %).

(2) [(1-thiohexyl)amino]Acétate d'éthyle

On a mis en suspension 5,64 mmoles de sulfure de
25 phosphore (IV) dans 10 ml de benzène fraîchement distillé,
sous atmosphère d'argon. On a ajouté une solution de l'amide
(3,78 g, 18,8 mmoles, préparé comme décrit dans la partie
(1)) dans 5 ml de benzène distillé, et on a chauffé le mélan-
ge à 75-80°C pendant 1 heure et 20 minutes. Après avoir
30 refroidi à la température ambiante, on a ajouté environ 10 g
de glace et on a agité le mélange pendant 10 minutes, puis on
a ajouté 15 ml d'une solution saturée de bicarbonate de
sodium et on a continué l'agitation pendant 10 minutes. On a
ajouté 50 ml d'éther et on a séparé les couches. On a
35 réextrait la couche aqueuse avec 30 ml d'éther. On a lavé
l'ensemble des couches éthérées avec 10 ml de solution de
bicarbonate de sodium et 20 ml d'eau, on a séché sur sulfate
de magnésium, on a filtré, et on a chassé le solvant sous

vide, ce qui a laissé subsister 4,23 g d'une huile. On a chromatographié celle-ci sur gel de silice (145 g, Baker pour chromatographie éclair), en éluant avec un mélange 1:2

5 d'éther et d'hexane, pour obtenir l'intermédiaire du titre (2) sous la forme d'une huile (1,19 g, 29 %). CCM : gel de silice, mélange 1:1 d'ether et d'hexane, UV + PMA (acide phosphomolybdique), $R_f = 0,39$).

(3) Acide [1-thioxohexyl)amino]acétique

10 On a traité l'ester éthylique de la partie (2) (1,19 g, 5,48 mmoles) par une solution de soude (3 g, 75 mmoles) dans 45 ml d'eau. Après avoir agité à la température ambiante pendant 45 minutes, on a lavé le mélange avec deux fois 50 ml d'éther. On a acidifié la solution aqueuse avec de
15 l'acide chlorhydrique concentré et on a extrait le produit dans deux fois 50 ml d'éther. On a séché les extraits sur du sulfate de magnésium et on a chassé le solvant sous vide, ce qui a laissé une substance cristalline. On a recristallisé celle-ci dans du benzène pour obtenir l'acide du titre (3)
20 (596 mg, 58 %), p.f. 106-109°C.

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

On a ajouté goutte à goutte du chlorure de tosyle
25 (4,256 g, 22,4 mmoles) dissous dans 30 ml de chlorure de méthylène, à une solution agitée magnétiquement d'ester méthylique d'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque (préparé comme décrit dans le brevet des Etats-unis d'Amérique
30 N° 4.143.054 (3 g, 11,2 mmoles) dans 30 ml de pyridine à 0°C. Après la fin de l'addition, on a réchauffé le mélange réactionnel à la température ambiante et on l'a agité pendant une nuit. On a ensuite versé le mélange réactionnel dans un mélange de glace et d'eau et on a agité pendant 30 minutes.
35 On a extrait les produits avec trois fois 80 ml d'acétate d'éthyle. On a lavé l'ensemble des couches d'acétate d'éthyle avec trois fois 40 ml d'acide chlorhydrique 3 N, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, et avec de la

saumure, et on a séché sur sulfate de magnésium. Par filtration et évaporation du solvant, on a obtenu un solide blanc, que l'on a fait cristalliser dans de l'éther iso-
5 propylique pour obtenir le tosylate du titre correspondant, sous la forme de cristaux aciculaires (4,23 g, 89 %), p.f. 68-70°C.

C. Ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-
10 [3-(aminométhyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-
hepténoïque

On a fait subir au tosylate du titre B une synthèse de Gabriel pour former le composé amino correspondant comme décrit ci-dessous.

On a purifié le phtalimide de potassium utilisé,
15 avant de l'utiliser, en en faisant bouillir 5 g avec 9 ml d'acétone pendant 15 minutes, en filtrant à chaud et en lavant avec 5 ml d'acétone. On a séché sous vide le solide restant, pendant 6 heures à 100°C, avant de l'utiliser.

On a chauffé à 90-100°C pendant 2 heures 1/2 le
20 tosylate du titre B (8,11 g, 19,2 mmoles) et du phtalimide de potassium purifié (6,4 g, 34,6 mmoles, 1,8 équiv.) dans du diméthylsulfoxyde (70 ml, Burdick & Jackson). Après avoir refroidi à la température ambiante, on a ajouté 90 ml d'eau. La substance a commencé à précipiter. On a versé le mélange
25 dans 350 ml d'eau glacée environ, et on a agité pendant 30 minutes. On a récolté par filtration le solide de couleur paille et on l'a lavé avec une nouvelle quantité d'eau. On a dissous le solide dans 150 ml d'acétate d'éthyle tiède, on a lavé avec trois fois 50 ml d'eau, on a séché sur sulfate de
30 magnésium, on a filtré, et on a chassé le solvant sous vide. On a fait recristalliser le solide restant (7,88 g) dans 150 ml environ d'éther isopropylique pour obtenir le phtalimide correspondant (6,35 g, 83 %). CCM : mélange 2:1 d'éther et d'hexane, UV + vanilline, $R_f = 0,38$.

35 On a dissous le phtalimide précédent (5,05 g, 13,8 mmoles) dans 24 ml de chlorure de méthylène distillé et 104 ml d'éthanol distillé, sous atmosphère d'argon. On a ajouté de l'hydrazine anhydre (0,78 ml, 25,6 mmoles). On a

agité le mélange à la température ambiante. Au bout de 8 heures, on a ajouté encore 0,2 ml d'hydrazine et on a agité le mélange pendant encore 15 heures à la température
 5 ambiante. On a séparé par filtration un solide blanc et on l'a lavé avec une nouvelle quantité de chlorure de méthylène. On a repris le filtrat à siccité sous vide (en utilisant une pompe à vide à la fin). On a ajouté 80 ml d'une solution froide d'acide chlorhydrique 0,5 N. On a séparé par
 10 filtration une petite quantité de solide blanc et on l'a lavé avec 80 ml supplémentaires de solution d'acide chlorhydrique 0,5 N. On a lavé la solution acide avec deux fois 100 ml d'éther, puis on l'a rendue alcaline avec du carbonate de
 15 potassium solide. On a extrait l'amine dans trois fois 100 ml de chloroforme, on a séché sur sulfate de magnésium, et on a chassé le solvant sous vide, ce qui a laissé une huile jaune. On a ajouté 100 ml d'éther à cette huile. Un peu de solide était insoluble. Après refroidissement dans un bain de glace, on a séparé le solide par filtration. On a chassé le solvant
 20 du filtrat sous vide, ce qui a laissé l'amine du titre sous la forme d'une huile jaune pâle (2,441 g, 71 %). Les spectres RMN et la CCM indiquaient la présence d'impuretés mineures. On a utilisé la substance sans autre purification.

25 D. Ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-thioxohexyl)amino]acétyl]amino]méthyl-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On a dissous l'acide de la partie A (189 mg, 1 mmole) dans 8 ml de THF distillé, sous atmosphère d'argon, et on a refroidi dans un bain de glace. On a ajouté du carbonyl-
 30 diimidazole (CDI, 162 mg, 1 mmole) et on a agité le mélange à froid pendant une heure, puis pendant une heure à la température ambiante. Après avoir refroidi dans un bain de glace, on a ajouté une solution de l'amine chirale préparée dans la partie C de l'Exemple 1 (267 mg, 1 mmole) dans 3 ml
 35 de THF. On a retiré le bain de glace et on a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante. On a chassé le solvant sous vide. On a ajouté 35 ml de chloroforme au résidu. On a lavé la solution avec 15 ml d'acide chlor-

hydrique 1 N, 15 ml de solution de soude 1 N et 15 ml d'eau, on a séché sur sulfate de magnésium, et on a chassé le solvant sous vide, ce qui a laissé 424 mg d'une huile. On a chromatographié celle-ci sur gel de silice (30 g, Baker pour chromatographie éclair), en éluant avec de l'acétate d'éthyle et 2 % de méthanol dans de l'éther, pour obtenir le composé du titre sous la forme d'une huile jaune pâle (327,5 mg, 75 %). CCM : gel de silice, acétate d'éthyle, UV + vanilline ; $R_f = 0,58$.

Exemple 2

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

On a dissous l'ester méthylique de l'Exemple 1 (325 mg, 0,74 mmole) dans 25 ml de THF distillé et 5 ml d'eau, sous atmosphère d'argon. On a ajouté une solution d'hydroxyde de lithium 1 N et on a agité le mélange à la température ambiante pendant 4 heures. Après avoir neutralisé avec 5,6 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N et avoir ajouté du chlorure de potassium solide, on a séparé les couches. On a extrait la couche aqueuse avec trois fois 25 ml de chloroforme. On a lavé l'ensemble des couches organiques (THF + chloroforme) avec 15 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on a séché sur sulfate de magnésium, et on a chassé le solvant sous vide, ce qui a laissé 242 mg d'une huile. On a chromatographié celle-ci sur gel de silice (25 g, Baker pour chromatographie éclair), en éluant avec 2 % de méthanol dans de l'acétate d'éthyle, pour obtenir 119 mg d'une substance partiellement cristalline. On a trituré celle-ci avec de l'éther éthylique pour obtenir 65 mg d'un solide jaune pâle. On a recristallisé celui-ci dans 2 à 3 ml d'acétate d'éthyle pour obtenir l'acide du titre (54,9 mg, 17 %), p.f. 123-126°C.

CCM : gel de silice, 5 % de méthanol dans de l'acétate d'éthyle, UV + vanilline, $R_f = 0,34$.

$[\alpha]_D = -5,8^\circ$ ($c = 0,67$, MeOH).

Anal. - calc. pour $C_{22}H_{36}O_4N_2S$:

C, 62,23 ; H, 8,55 ; N, 6,60 ;

S, 7,55

Trouvé : C, 61,99 ; H, 8,60 ; N, 6,51 ;

S, 7,40.

Exemple 3

10 Ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-
[[[[[(butylamino)thioxo]amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxa-
bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

A. Ester éthylique de la N-[(butylamino)thioxo]glycine

15 On ajoute goutte à goutte de l'isothiocyanate de butyle (11,5 g, 10 mmoles) à du chlorhydrate d'ester éthylique de glycine (13,95 g, 10 mmoles) et à de l' Et_3N (11,1 g, 11 mmoles) dans 20 ml d'éthanol à 0°C. Une fois l'addition terminée, on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante. On continue l'agitation pendant une nuit à la température ambiante. On chasse le
20 solvant sous vide et on partage le résidu entre 100 ml de chloroforme et 20 ml d'eau. On sèche la couche chloroformique sur du sulfate de magnésium et on la fait évaporer pour obtenir le composé du titre.

B. N-[(Butylamino)thioxo]glycine

25 On met en suspension l'ester de la partie A (10,9 g, 5 mmoles) dans de la soude (2 N, 10 ml) à la température ambiante. On agite le mélange réactionnel pendant 5 heures. On lave ensuite le mélange réactionnel avec deux fois 10 ml d'éther. On acidifie la couche aqueuse avec de
30 l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 1. On extrait le produit avec trois fois 20 ml d'acétate d'éthyle et on lave l'ensemble des couches organiques avec de la saumure, et on les sèche sur du sulfate de magnésium. Par filtration et évaporation du solvant, on obtient le composé du titre.

35 C. Ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-
[[[[[(butylamino)thioxo]amino]acétyl]amino]méthyl]-7-
oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On dissout partiellement le composé de la partie B

(190 mg, 1 mmole) dans 8 ml de THF distillé, sous atmosphère d'argon. Après avoir refroidi dans un bain de glace, on ajoute du carbonyldiimidazole (CDI) (162 mg, 1 mmole). On agite le mélange à froid pendant une heure et à la température ambiante pendant 1 heure 1/2. On refroidit la solution dans un bain de glace et on ajoute une solution de l'amine chirale préparée dans la partie C de l'Exemple 1 (267 mg, 1 mmole) dans 3 ml de THF. On retire le bain de refroidissement et on laisse agiter le mélange pendant une nuit à la température ambiante. On chasse le solvant sous vide. On ajoute 35 ml de chloroforme au résidu. On lave la solution avec 15 ml d'acide chlorhydrique 1 N, 15 ml de soude 1 N et 15 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium, et on chasse le solvant sous vide, ce qui laisse une huile. On chromatographie celle-ci sur gel de silice pour obtenir le composé du titre.

Exemple 4

Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[[[(butylamino)thioxo]-amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On dissout l'ester méthylique de l'Exemple 3 (212,5 mg, 0,50 mmole) dans 20 ml de THF distillé et 4,8 ml d'eau, sous atmosphère d'argon. On ajoute 4,9 ml de solution d'hydroxyde de lithium 1 N et on agite le mélange à la température ambiante pendant 5 heures. On neutralise le mélange avec 4,9 ml de solution d'acide chlorhydrique 1 N et on ajoute du chlorure de potassium solide. On sépare les couches. On réextrait la couche aqueuse avec trois fois 25 ml de chloroforme. On lave l'ensemble des couches organiques (THF et chloroforme) avec 15 ml de solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium, et on chasse le solvant sous vide, ce qui laisse une huile. On chromatographie celle-ci sur gel de silice pour obtenir le composé du titre.

Exemple 5

Ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[[méthyl(1-thioxohexyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxa-

bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïqueA. Acide [méthyl(1-thiohexyl)amino]acétique

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1 A (1),
 5 (2) et (3), mais en remplaçant le chlorhydrate d'ester
 éthylique de glycine par le chlorhydrate d'ester méthylique
 de sarcosine, on obtient le composé du titre.

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

On dissout le composé de la partie A (203 mg, 1
 mmole) dans 8 ml de THF distillé, sous atmosphère d'argon, et
 on refroidit dans un bain de glace. On ajoute du carbonyldi-
 imidazole (162 mg, 1 mmole) et on agite le mélange à froid
 15 pendant une heure puis pendant une heure à la température
 ambiante. Après avoir refroidi dans un bain de glace, on
 ajoute une solution de l'amine chirale préparée dans la
 Partie C de l'Exemple 1 (267 mg, 1 mmole) dans 3 ml de THF.
 On retire le bain de glace et on agite le mélange pendant une
 20 nuit à la température ambiante. On chasse le solvant sous
 vide. On ajoute 35 ml de chloroforme au résidu. On lave la
 solution avec 15 ml d'acide chlorhydrique 1 N, 15 ml d'une
 solution de soude 1 N et 15 ml d'eau, on sèche sur sulfate de
 magnésium, et on chasse le solvant sous vide, ce qui laisse
 25 une huile. On chromatographie celle-ci sur gel de silice pour
 obtenir le composé du titre.

Exemple 6

Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[[méthyl(1-thiohexyl)-
 amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-
 30 hepténoïque

On dissout l'ester méthylique de l'Exemple 5
 (256 mg, 0,568 mmole) dans 25 ml de THF distillé et 5 ml
 d'eau, sous atmosphère d'argon. On ajoute 5,6 ml de solution
 d'hydroxyde de lithium 1 N et on agite le mélange à la
 35 température ambiante pendant 4 heures. Après avoir neutralisé
 avec 5,6 ml de solution d'acide chlorhydrique 1 N et avoir
 ajouté du chlorure de potassium solide, on sépare les
 couches. On extrait la couche aqueuse avec trois fois 25 ml

de chloroforme. On lave l'ensemble des couches organiques (THF + chloroforme) avec 15 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium, et on chasse le solvant sous vide, ce qui laisse une huile. On chromatographie celle-ci sur gel de silice pour obtenir le composé du titre.

Exemple 7

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

A. N-(Butoxythio)glycine

On ajoute goutte à goutte du chlorothioformiate de butyle (15,25 g, 10 mmoles) dans 10 ml d'éther à de la glycine (7,5 g, 10 mmoles) dans 10 ml d'éther et une solution de soude (960 mg de soude et 10 ml d'eau). On agite énergiquement le mélange réactionnel pendant une nuit à la température ambiante. On sépare les couches et on lave la couche aqueuse avec 20 ml d'éther. On acidifie la couche aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré. On extrait le produit avec trois fois 40 ml d'acétate d'éthyle. On lave l'ensemble des couches d'acétate d'éthyle avec trois fois 20 ml de saumure et on sèche sur sulfate de magnésium. Par filtration et évaporation du solvant, on obtient le composé du titre.

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

On dissout l'acide préparé dans la partie A (191 mg, 1 mmole) dans 8 ml de THF distillé, sous atmosphère d'argon. Après avoir refroidi dans un bain de glace, on ajoute du carbonyldiimidazole (162 mg, 1 mmole). On agite le mélange à froid pendant une heure et à la température ambiante pendant une heure. On refroidit à nouveau le mélange dans un bain de glace et on ajoute une solution de l'amine chirale préparée dans la partie C de l'Exemple 1 (267 mg, 1 mmole) dans 3 ml de THF. On retire le bain de refroidissement et on laisse agiter le mélange pendant une nuit à la température ambiante.

On chasse le solvant sous vide. On ajoute 35 ml de chloroforme. On lave la solution avec 15 ml d'acide chlorhydrique 1 N, 15 ml de soude 1 N et 15 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on chasse le solvant sous vide. On chromatographie l'huile restante (433 mg) sur gel de silice pour obtenir le composé du titre.

Exemple 8

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

On dissout l'ester méthylique préparé dans l'Exemple 7 (174,2 mg, 0,396 mmole) dans 16 ml de THF distillé et 3,8 ml d'eau, sous atmosphère d'argon, et on ajoute 3,9 ml de solution d'hydroxyde de lithium 1 N. On agite le mélange à la température ambiante pendant 5 heures 1/2, puis on le neutralise avec 3,8 ml de solution d'acide chlorhydrique 1 N. Après avoir ajouté du chlorure de potassium solide, on sépare les couches. On extrait la couche aqueuse avec trois fois 25 ml de chloroforme. On lave l'ensemble des couches organiques (THF + chloroforme) avec 15 ml de solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium, et on chasse le solvant sous vide, ce qui laisse 150 mg d'une huile. On chromatographie celle-ci sur gel de silice pour obtenir le composé du titre.

Exemple 9

[1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-N-Méthyl-7-[3-[[[(1-thiohexyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténamide

On ajoute de la méthylamine à 40 % dans 2 ml d'eau à une solution agitée magnétiquement de l'ester préparé dans l'Exemple 1 (153 mg) dans 14 ml de THF à la température ambiante. On continue l'agitation pendant une nuit (17 heures) à la température ambiante. On concentre le mélange réactionnel sous vide pour obtenir un produit brut que l'on purifie dans une colonne de gel de silice. On obtient ainsi le composé du titre.

Exemple 10

5 Ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α (R),4 β]]-7-[3-
[[[1-oxo-2-[(1-thioxohexyl)amino]propyl]amino]méthyl]-7-oxa-
bicyclo[2.2.1] hept-2-yl]-5-hepténoïque

A. Acide (2R)-2-[(1-thioxohexyl)amino]propionique

10 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1A, mais en remplaçant le chlorhydrate d'ester éthylique de glycine par le chlorhydrate d'ester éthylique de D-alanine, on obtient le composé du titre.

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

15 On combine l'acide de la partie A (1 mmole) et l'amine chirale préparée comme décrit dans la partie C de l'Exemple 1 (1 mmole) en utilisant du CDI (1 mmole) comme décrit dans la partie B de l'Exemple 5. On chromatographie le produit brut obtenu sur gel de silice pour obtenir l'ester méthylique du titre.

20

Exemple 11

Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α (R),4 β]]-7-[3-[[[1-oxo-2-[(1-thioxohexyl)amino]propyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

25 On hydrolyse l'ester méthylique de l'Exemple 10 (215 mg, 0,49 mmole) avec une solution d'hydroxyde de lithium dans un mélange de THF et d'eau, comme décrit dans l'Exemple 6, pour obtenir l'acide du titre.

Exemple 12

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

A. Acide 2-méthyl-2-[(1-thioxohexyl)amino]propionique

35 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1A, mais en remplaçant le chlorhydrate d'ester éthylique de glycine par le chlorhydrate de 2-amino-2-méthylpropionate de méthyle, on obtient le composé du titre.

B. Ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[2-méthyl-2-[(1-thioxohexyl)amino]-1-oxo-

propyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On fait réagir le composé de la partie A (1 mmole) avec du CDI (1 mmole) puis avec l'amine chirale préparée comme décrit dans la partie C de l'Exemple 1 (1 mmole), en utilisant la méthode décrite dans la partie D de l'Exemple 1. On chromatographie le produit brut sur gel de silice pour obtenir l'ester du titre.

10

Exemple 13

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

On hydrolyse l'ester méthylique de l'Exemple 12 (0,51 mmole) avec de l'hydroxyde de lithium dans un mélange d'eau et de THF, comme décrit dans l'Exemple 6, pour obtenir l'acide du titre.

Exemple 14

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

A. Acide [(1-thioheptyl)amino]acétique

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1A, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure d'heptanoyle, on obtient le composé du titre.

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

On fait réagir le composé de la partie A (1 mmole) avec du CDI (1 mmole) puis avec l'amine chirale (1 mmole) préparée comme décrit dans la Partie C de l'Exemple 1, en utilisant la méthode décrite dans la partie B de l'Exemple 5. On chromatographie le produit brut sur gel de silice pour obtenir l'ester du titre.

35

Exemple 15

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

On hydrolyse l'ester méthylique de l'Exemple 14 (266,5 mg, 0,607 mmole) avec de l'hydroxyde de lithium dans un mélange d'eau et de THF, comme décrit dans l'Exemple 6, pour obtenir l'acide du titre.

Exemple 16

Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[[[(1-thioxohexyl)amino]-acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque

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

A 800 mg (3,0 mmoles) de l'ester méthylique d'acide [1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β)]-7-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque dissous dans 120 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté, sous atmosphère d'argon, 160 mg de palladium à 5% sur charbon. On a remplacé l'atmosphère d'argon par une légère pression positive d'hydrogène et on a agité le mélange réactionnel pendant 8 heures à 25°, puis on l'a filtré sur un tampon de Celite et on l'a fait évaporer pour obtenir 730 mg (90 %) du composé du titre A.

B. Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[[[(1-thioxohexyl)-amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant l'alcool-ester utilisé dans la partie B de l'Exemple 1 par l'alcool-ester de la partie A ci-dessus, on obtient le produit du titre.

Exemple 17

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

A. Acide [1-(thioxopentyl)amino]acétique

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1A, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de pentanoyle, on obtient le composé du titre.

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

On fait réagir l'acide de la partie A (1 mmole) avec du carbonyldiimidazole (1 mmole) puis avec de l'ester méthylique d'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-(aminométhyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque (préparé comme décrit dans la partie C de l'Exemple 1 (1 mmole)). On chromatographie le produit brut sur gel de silice (25 g, Baker pour chromatographie éclair), en éluant avec 5 à 10 % de méthanol dans de l'éther, pour obtenir le produit du titre.

Exemple 18

Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[1-oxo[(1-thioxopentyl)-amino]éthyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On hydrolyse l'ester méthylique de l'Exemple 17 (301 mg, 0,71 mmole) avec de l'hydroxyde de lithium dans un mélange de THF et d'eau, comme décrit dans l'Exemple 6, pour obtenir l'acide du titre.

Exemple 19

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

A. Acide [(4-thioxobiphényl)amino]acétique

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1A, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de 4-biphénylcarbonyle, on obtient le composé du titre.

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

On fait réagir l'acide de la partie A (1 mmole) avec du carbonyldiimidazole (1 mmole), puis avec de l'ester méthylique d'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-(aminométhyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque (1 mmole) comme dans la partie D de l'Exemple 1. On continue l'agitation pendant une nuit à la température ambiante. Après l'élaboration habituelle, on chromatographie le produit sur gel de silice (30 g de Baker pour chromatographie éclair), pour obtenir l'ester du titre.

Exemple 20

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

On hydrolyse l'ester méthylique de l'Exemple 19 (141 mg, 0,279 mmole) avec de l'hydroxyde de lithium, comme décrit dans l'Exemple 6, pour obtenir l'acide du titre.

Exemple 21

10 Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[[[2-méthyl-2-[(1-thioxohexyl)amino]-1-oxopropyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-yl]heptanoïque

15 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 16, mais en remplaçant l'acide de la partie A de l'Exemple 1 par l'acide de la partie A de l'Exemple 12, on obtient l'acide du titre.

Exemple 22

20 Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-thioxopropyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de propanoyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 23

25 Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-thioxo-éthyl)-amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

30 En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le chlorure de 6-hexanoyle par le chlorure d'acétyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 24

35 Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-thioxo-2-butényl)-amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de 2-buténoyle, on obtient le composé du titre.

64

Exemple 25

5 Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[[(1-thioxo-4-pentynyl)-amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de 4-pentynoyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 26

10 Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[[(pentylamino)thio-carbonyl]amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

15 En suivant le mode opératoire des Exemples 3 et 4, mais en remplaçant l'isocyanate de n-butyle par l'isocyanate de n-pentyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 27

20 Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[[(phénylamino)thio-carbonyl]amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 3 et 4, mais en remplaçant l'isocyanate de n-butyle par l'isocyanate de phényle, on obtient le composé du titre.

Exemple 28

25 Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[[(phénylthiocarbonyl)-amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de benzoyle, on obtient le composé du titre.

30

Exemple 29

Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[1-oxo-3-[éthyl(phénylthiocarbonyl)amino]propyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

35 En suivant le mode opératoire des Exemples 5 et 6, mais en remplaçant le chlorhydrate d'ester méthylique de sarcosine par le chlorhydrate d'ester éthylique de l'acide 3-(éthylamino)propionique et le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de benzoyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 30

5 Acide [1S-(1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β)]-7-[3-[[[(benzyloxythio-
carbonyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-
2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 7 et 8, mais en remplaçant le chloroformiate de n-butyle par le chloroformiate de benzyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 31

10 Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[[[(1-thioxobutyl)amino]-
acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 16, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de butanoyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 32

15 Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[[[(1-thioxo-2-propényl)-
amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-
heptanoïque

20 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 16, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de 2-propényle, on obtient le composé du titre.

Exemple 33

25 Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[[[(1-thioxo-4-pentynyl)-
amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-
heptanoïque

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 16, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de 4-pentynoyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 34

30 Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[[[(phénylamino)thio-
carbonyl]amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-
2-yl]heptanoïque

35 En suivant le mode opératoire des Exemple 16 et 3, mais en remplaçant dans la Partie A de l'Exemple 3 l'isocyanate de n-butyle par l'isocyanate de phényle, on obtient le composé du titre.

Exemple 35

Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[[[1-oxo-4-[propyl(1-thioxo-

benzyl)amino]butyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque

5 En suivant le mode opératoire des Exemples 16 et 5, mais en remplaçant dans la partie A de l'Exemple 5 le chlorhydrate d'ester méthylique de sarcosine par le chlorhydrate d'ester éthylique de l'acide 4-(propylamino)butanoïque, on obtient le composé du titre.

Exemple 36

10 Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[[[(benzyloxythiocarbonyl)-amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-heptanoïque

15 En suivant le mode opératoire des Exemples 7 et 16, mais en remplaçant le chloroformiate de n-butyle par le chloroformiate de benzyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 37

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

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

25 Dans un ballon à trois cols et à fond rond de 100 ml, sec, contenant un barreau d'agitation, on a ajouté 12,9 g (37,7 mmoles) de chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium ((C₆H₅)₃P⁺-CH₂OCH₃Cl⁻) séché et 235 ml de toluène distillé (conservé sur tamis moléculaire). On a agité la suspension résultante dans un bain de glace, sous argon, jusqu'à ce qu'elle soit froide, puis on lui a ajouté goutte à goutte une solution 1,55 M de 18,3 ml (28,3 mmoles) de t-

30 amyrate de potassium dans du toluène. Il s'est formé une solution rouge vif, que l'on a agitée à 0°C pendant encore 35 minutes. On a ensuite ajouté, au moyen d'une ampoule à robinet, en 35 minutes et en laissant en place le bain de glace, une solution de 4,97 g (18,8 mmoles) d'ester

35 méthylique d'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-formyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque dans 60 ml de toluène. On a ensuite stabilisé le mélange réactionnel en lui ajoutant 2,3 g (39 mmoles) d'acide acétique dans 5 ml

d'éther. Le mélange réactionnel a immédiatement viré au jaune pâle et on l'a immédiatement versé dans 200 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis on l'a extrait avec
 5 quatre fois 200 ml d'éther. On a lavé l'ensemble des phases étherées avec une solution saturée de chlorure de sodium, on a séché sur sulfate de magnésium, et on a concentré pour obtenir une huile jaune dans un solide cristallin blanc (oxyde de phosphine). On a trituré ce solide blanc avec de
 10 l'acétate d'éthyle et on a purifié la liqueur mère par chromatographie dans une colonne de silice LPS-1. Les fractions obtenues étaient (A) l'ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]]-7-[3-(2-oxo)éthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-yl]-5-hepténoïque, (B) l'ester méthylique de l'acide
 15 [1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]]-7-[3-(2-méthoxy)éthényl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque, et (C) l'ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]]-7-[3-(2,2-diméthoxy)éthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque.

On traite les composés (B) et (C) par de l'acide
 20 trifluoracétique pour les transformer respectivement en composé (A).

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

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

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

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

Exemple 38

Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[2-[[[(1-thioxohexyl)amino]-acétyl]amino]éthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 37 et 1, mais en remplaçant l'ester méthylique de l'acide [1S-(1 β ,2 α ,-(Z),3 α ,4 β)]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque par l'ester méthylique de l'acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α -4 β)]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]heptanoïque, on obtient le composé du titre.

Exemple 39

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

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 37, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de propionyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 40

Acide [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-7-[3-[2-[[[(1-thioxo-2-butényl)-amino]acétyl]amino]éthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-yl]-heptanoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 37 et 16, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de 2-buténoyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 41

Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[2-[[[(phénylamino)thiocarbonyl]amino]acétyl]amino]éthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 37 et 3, mais en remplaçant l'isocyanate de n-butyle par l'isocyanate de phényle, on obtient le composé du titre.

Exemple 42

Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[2-[[1-thioxo-3-[éthyl(1-oxophénylméthyl)amino]propyl]amino]éthyl]-7-oxabicyclo-

[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 37 et 5, mais en remplaçant le chlorhydrate d'ester méthylique de
 5 sarcosine par le chlorhydrate d'ester éthylique de l'acide 3-(éthylamino)propionique et le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de benzoyle, on obtient le composé du titre.

Exemple 43

10 Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[4-[[[(1-thioxohexyl)-amino]acétyl]amino]butyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

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

En suivant le mode opératoire de la partie A de
 15 l'Exemple 37, mais en remplaçant l'ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque par l'ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]]-7-[3-(2-oxo)éthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque, on obtient le composé du
 20 titre A.

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

En suivant le mode opératoire de la partie A de
 25 l'Exemple 37, mais en remplaçant l'ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]]-7-[3-formyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque par l'aldéhyde de la partie A ci-dessus, on obtient le composé du titre B.

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

En suivant le mode opératoire de la partie B de
 35 l'Exemple 37, mais en remplaçant l'ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]]-7-[3-(2-oxo)éthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque par l'aldéhyde du titre B ci-dessus, on obtient l'alcool du titre C.

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

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

Exemple 44

Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-8-[3-[[[(1-thioxohexyl)amino]-acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-octénoïque

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

On a refroidi à 0°C une suspension de chlorure de méthoxyméthyltriphénylphosphonium (1,09 kg, 3,18 moles) dans 3 litres de tétrahydrofurane séché sur tamis de Burdick et Jackson, et on a traité goutte à goutte par du t-amylate de potassium 1,4 M dans du toluène (1910 ml, 2,67 moles) en 20 minutes. On a agité la solution rouge foncé résultante à 0°C pendant une heure. On a ensuite traité lentement le mélange, en 5 minutes, par de l'hémiacétal solide (composé XIII dans la séquence réactionnelle C) préparé comme décrit dans l'Exemple 3 du brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054 (200 g, 1,28 mole). La température s'est élevée progressivement à 23°C. On a agité le mélange énergiquement à la température ambiante pendant 90 minutes. On a ensuite refroidi le mélange réactionnel à 0°C et on l'a traité lentement par de l'acétaldéhyde (124 ml, 2,2 moles) en 10 minutes. On a dilué le mélange avec 2500 ml d'eau et on l'a traité par de l'acide chlorhydrique à 10 % jusqu'à pH 7. On a ensuite extrait le mélange avec 7 fois 2 litres d'éther. On a séché l'ensemble des extraits étherés sur du sulfate de magnésium, on a filtré, et on a concentré les filtrats sous vide. On a traité le mélange résultant par 4 litres d'éther isopropylique et on a agité pendant une nuit. On a refroidi le mélange à - 10°C pendant 90 minutes, puis on l'a filtré. On a lavé soigneusement les solides avec de l'éther isopropylique. On a concentré le filtrat sous vide en un résidu huileux (460 g). On a traité ce résidu huileux par 4000 ml d'eau et on a agité énergiquement pendant 2 heures. On a fait

décanner la couche aqueuse et on a traité le résidu huileux encore deux fois avec chaquefoisun litre d'eau. Après le troisième lavage, le résidu s'est solidifié et on l'a filtré.

5 On a concentré l'ensemble des produits de trituration aqueux sous vide jusqu'à 3,5 litres. On a filtré le mélange trouble sur une couche de Celite. On a à nouveau concentré le filtrat à un volume de 2,3 litres. On a refroidi la solution trouble dans un bain de glace et on l'a traitée lentement par 683 ml

10 d'acide chlorhydrique concentré. On a ensuite agité le mélange à la température ambiante pendant 3 heures. Au bout de ce temps, on a neutralisé la solution en lui ajoutant lentement 720 g de bicarbonate de sodium solide. On a filtré le mélange sur une couche de Celite, puis on l'a extrait avec

15 quatre fois 2 litres d'hexane, puis avec dix fois 2 litres d'acétate d'éthyle. On a séché l'ensemble des extraits dans l'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on a concentré sous vide. On a trituré le résidu solide avec un litre d'hexane, on a filtré, et on a séché sous vide pour

20 obtenir 220 g (100 %) du composé voulu (hémiacétal F dans la séquence réactionnelle C), p.f. 104-105°C, $[\alpha]_D = + 27^\circ$
 $c = 1, \text{MeOH}$.

CCM : gel de silice ; acétate d'éthyle ; $R_f = 0,3$; sulfate de cérium.

25 On a répété le processus Wittig ci-dessus sur l'hémiacétal F, utilisé à la place de l'hémiacétal XIII, pour former l'aldéhyde du titre.

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

30

On a préparé un réactif de Wittig dans du diméthylsulfoxyde (séché sur hydrure de calcium) en ajoutant goutte à goutte une solution de méthylsulfinylméthide de sodium (préparé en chauffant 600 mg d'hydrure de sodium dans 60 ml

35 de diméthylsulfoxyde à 75° jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène cesse) à une solution de 5,32 g (12 mmoles) de bromure de 4-carboxybutyl triphénylphosphonium dans 100 ml de diméthylsulfoxyde. Après formation de la première couleur

orange persistant plus de 10 secondes, on a ajouté une quantité équivalente de base pour former l'ylure. A cette solution orange foncé, on a ajouté une solution de 1,02 g (6 mmoles) de l'aldéhyde de la partie A dans 20 ml de diméthylsulfoxyde, et on a agité le mélange résultant à la température ambiante pendant 45 minutes. On a stabilisé le mélange réactionnel en lui ajoutant 24 mmoles d'acide acétique, et on a versé le mélange dans 300 ml de saumure, puis on l'a extrait avec trois fois 200 ml d'éther. Par concentration de ces extraits, on a obtenu une huile que l'on a agitée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à ce que de l'oxyde de triphénylphosphine cristallin se forme dans le mélange. On a lavé ce mélange avec du benzène et on l'a acidifié avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. On a saturé de sel la couche aqueuse et on l'a extraite à l'éther, ce qui, après séchage (sur sulfate de sodium) et concentration, a donné 2,43 g de produit brut. On a agité le mélange pendant 24 heures avec de la soude aqueuse à 10 %, et on l'a à nouveau isolé par acidification et extraction à l'éther. On a purifié le produit sur 70 g de gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange 50/50 d'acétate d'éthyle et d'hexane, ce qui a donné 1,1 g d'acide. On a traité celui-ci par du diazométhane (CH_2N_2) dans de l'éther pour obtenir le composé du titre.

C. Acide [1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]]-8-[3-[[[(1-thioxohexyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-octénoïque

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant l'ester utilisé dans la partie B de l'Exemple 1 par l'ester du titre B ci-dessus, on obtient le composé du titre.

Exemple 45

[1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]]-6-[3-[[[(1-Thioxohexyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1-(1H-tétrazol-5-yl)-4-hexène

A. [1S-[1 β ,2 α (Z),3 α ,4 β]]-6-[3-Hydroxyméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1-(1H-tétrazol-5-yl)-4-hexène

A 5,5 g (11,8 mmoles) de bromure de triphényl-4-(1H-tétrazol-5-yl)butyl phosphonium dans 100 ml de tétrahydrofurane à 0°, on ajoute 2,78 g (23,6 mmoles) de t-butylate de potassium. On agite le mélange réactionnel à 25° pendant 30 minutes, puis on ajoute de l'(exo)octahydro-5,8-époxy-1H-benzopyran-3-ol (2 g, 11,8 mmoles, préparé comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054) dans 30 ml de THF. On agite le mélange réactionnel pendant deux heures et on le stabilise avec de l'acide chlorhydrique aqueux dilué. On extrait la couche aqueuse avec 250 ml d'acétate d'éthyle. On fait évaporer sous vide l'ensemble des solutions organiques, on dilue avec 500 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, on lave avec 100 ml d'éther, on acidifie à pH 3 avec de l'acide chlorhydrique dilué, et on extrait avec trois fractions de 500 ml d'acétate d'éthyle. On sèche l'ensemble des solutions organiques sur du sulfate de magnésium anhydre, et on purifie par chromatographie sur silice en utilisant comme éluant 5 % de méthanol dans du chlorure de méthylène, pour obtenir 2 g du composé du titre A.

B. [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-6-[3-[[[(1-Thioxohexyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1-(1H-tétrazol-5-yl)-4-hexène

En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2, mais en remplaçant le composé hydroxyméthylé utilisé dans la partie B de l'Exemple 1 par le composé de la partie A ci-dessus, on obtient le composé du titre.

Exemple 46

[1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-Thioxohexyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-N-hydroxy-N-méthyl-5-hepténamide

On traite une solution de l'acide de l'Exemple 2 (0,82 mmole) dans 5,0 ml de THF sec par du carbonyldiimidazole (162 mg, 1 mmole) et on agite à 0°C pendant une heure et à la température ambiante pendant encore une heure. On ajoute du chlorhydrate de méthylhydroxylamine (139,8 mg ; 1,64 mmole ; 2 équiv.) et de la triéthylamine (0,34 ml ;

2,46 mmoles ; 3 équiv.) dans 2 ml de tétrahydrofurane, à 0°C. On agite le mélange à 0° sous azote pendant 30 minutes puis à la température ambiante pendant 5,5 heures, on dilue
 5 avec 10 ml d'eau et on extrait deux fois avec 50 ml de dichlorométhane. On lave l'extrait organique avec 10 ml d'acide chlorhydrique 1 N, 5 ml de bicarbonate de sodium à 5 % et 10 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et on fait évaporer à siccité, ce qui donne le produit
 10 brut, que l'on purifie dans une colonne de gel de silice pour obtenir le composé du titre.

Exemple 47

Acide [1S-[1 β ,2 α (6Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-thiohexyl)amino]-acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-6-
 15 hepténoïque

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

On a mis en suspension du bromure de (5-carboxypentyl)triphénylphosphonium séché (277,44 g, 60 mmoles) dans
 20 100 ml de THF distillé sec, sous atmosphère d'argon, et on a refroidi dans un bain de glace. Tout en agitant, on a ajouté goutte à goutte, en 40 minutes, une solution de t-amylate de potassium (79,2 ml de solution 1,44 M, 114 mmoles). On a ensuite retiré le bain de glace et on a agité le mélange orange
 25 pendant 6,5 heures. On a ajouté goutte à goutte une solution de l'hémiacétal XIII chiral (3,12 g, 20 mmoles, séquence réactionnelle G, préparé comme décrit dans l'Exemple 3 du brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054) dans 30 ml de THF distillé. On a laissé agiter le mélange pendant une nuit à la
 30 température ambiante, puis on l'a stabilisé en lui ajoutant goutte à goutte de l'acide acétique. On a chassé la majeure partie du solvant sous vide et on a ajouté 125 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On a extrait le produit dans quatre fois 100 ml d'acétate d'éthyle. On a extrait
 35 l'ensemble des extraits dans l'acétate d'éthyle avec quatre fois 100 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On a acidifié avec de l'acide chlorhydrique la solution dans le bicarbonate de sodium, puis on a extrait le produit dans quatre

fois 100 ml de chloroforme. On a séché les extraits chloro-
formiques sur du sulfate de magnésium, on a filtré, et on a
chassé le solvant sous vide. On a dissous partiellement le
5 résidu dans de l'éther, on l'a refroidi dans un bain de glace
et on l'a traité par un excès de solution de diazométhane.
Après avoir agité à la température ambiante pendant 30
minutes, on a détruit l'excès de diazométhane en ajoutant
goutte à goutte de l'acide acétique. On a lavé la solution
10 étherée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium,
on a séché sur sulfate de magnésium, et on a chassé le
solvant sous vide, ce qui a laissé une huile. Par
chromatographie éclair sur gel de silice, en éluant d'abord
avec un mélange 4 : 3 d'éther et d'éther de pétrole, puis
15 avec de l'éther, on a obtenu 3,867 g (72 %) du composé du
titre.

B. Acide [1S-[1 β ,2 α (6Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-thioxohexyl)-
amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-
6-hepténoïque

20 En suivant le mode opératoire des Exemples 1 et 2,
mais en remplaçant le composé hydroxyméthylé utilisé dans la
partie B de l'Exemple 1 par l'ester de la partie A ci-dessus,
on obtient le composé du titre.

Exemple 48

25 Acide [1S-[1 β ,2 α (2E),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-thioxohexyl)amino]-
acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-
hepténoïque

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

30 En suivant le mode opératoire de la partie A de
l'Exemple 47, mais en remplaçant l'hémiacétal XIII (voir la
séquence réactionnelle G ou H) par le [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-3-
[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]propion-
aldéhyde, on obtient le [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-4-[3-(hydroxy-
35 méthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]butanal. Puis, en
répétant le mode opératoire de la partie A de l'Exemple 47
sur le [1S-(1 β ,2 α ,3 α ,4 β)]-4-[3-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo-
[2.2.1]hept-2-yl]butanal, on obtient l'aldéhyde du titre A.

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

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

15 C. Acide [1S-[1 β ,2 α (2E),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-thioxohexyl)-amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-hepténoïque

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

Exemple 49

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

25 On dissout l'amine chirale de la partie C de l'Exemple 1 (1 mmole) et du diméthylacétal de N,N-diméthylformamide (1,5 mmole) dans 6 ml de chlorure de méthylène. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante
30 pendant une nuit. On fait évaporer le solvant et l'excès de réactif pour obtenir l'amidine brute, que l'on dissout dans 5 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 2 mmoles de triflate de méthyle au mélange réactionnel à la température ambiante et on agite le mélange réactionnel pendant une heure à la
35 température ambiante. On fait évaporer sous vide le solvant organique et l'excès de réactif et on traite le résidu par de l'acide chlorhydrique méthanolique à la température ambiante pendant une nuit. On concentre le mélange réactionnel sous

vide et on dissout le produit brut résultant dans de l'acide chlorhydrique 1 N. On lave la couche aqueuse avec de l'éther éthylique et on la rend alcaline avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. On extrait la couche aqueuse avec de l'éther éthylique, et on la sèche sur du sulfate de magnésium. Par filtration et évaporation du solvant, on obtient un produit brut, que l'on purifie dans une colonne de gel de silice pour obtenir le composé du titre.

On utilise ensuite le composé du titre à la place de l'amine chirale de la partie C de l'Exemple 1 pour préparer les composés de l'invention dans la formule desquels R¹ est le radical méthyle.

Exemple 50

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

A. Acide [(1-thioxononyl)amino]acétique

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1A, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure de nonanoyle, on obtient le composé du titre.

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

On fait réagir le composé de la partie A (1 mmole) avec du carbonyldiimidazole (1 mmole), puis avec l'amine chirale de la partie C de l'Exemple 1, comme décrit dans la partie D de l'Exemple 1. On chromatographie le produit brut sur gel de silice pour obtenir l'ester du titre:

Exemple 51

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

On hydrolyse l'ester méthylique de l'Exemple 50 (302 mg, 6,5 mmoles) avec de l'hydroxyde de lithium dans un mélange de THF et d'eau, comme décrit dans l'Exemple 2, pour obtenir l'acide du titre.

Exemple 52

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

A. Acide [(1-thioxo-octyl)amino]acétique

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1A, mais en remplaçant le chlorure d'hexanoyle par le chlorure d'octanoyle, on obtient le composé du titre.

10 B. Ester méthylique de l'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-
[[[(1-thioxo-octyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxa-
bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque

On fait réagir le composé de la partie A (1 mmole) avec du carbonyldiimidazole (1 mmole), puis avec l'amine chirale de la partie C de l'Exemple 1 (1 mmole), comme décrit dans la partie D de l'Exemple 1. On chromatographie le produit brut sur gel de silice (30 g, Baker pour chromatographie éclair) pour obtenir l'ester du titre.

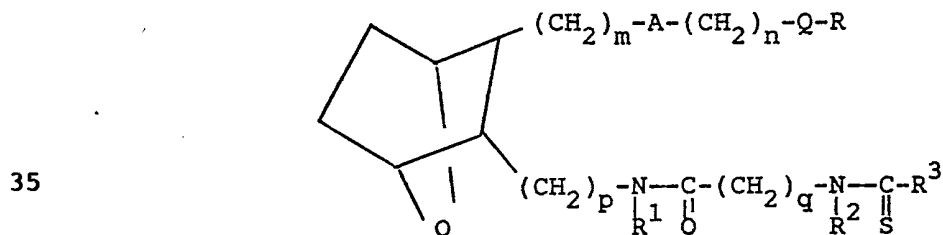
Exemple 53

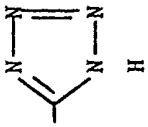



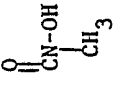







20 Acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-thioxo-octyl)amino]-
acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-
hepténoïque

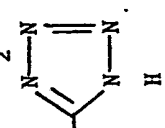

On hydrolyse l'ester méthylique de l'Exemple 52 (329 mg, 0,726 mmole) avec de l'hydroxyde de lithium dans un mélange de THF et d'eau, comme décrit dans l'Exemple 2, pour obtenir l'acide du titre.

Exemples 54 à 81

En suivant les modes opératoires indiqués dans le mémoire descriptif et décrits dans les exemples d'application ci-dessus, on peut préparer les composés suivants.



| Ex. No. | m | A | (CH ₂) _n | Q | R | P | R ¹ | (CH ₂) _q | R ² | R ³ |
|---------|---|---------------------------------|---|---|---|---|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---|
| 54. | 2 | CH=CH | CH ₂ | CH=CH | CO ₂ H | 1 | H | (CH ₂) ₂ | CH ₃ | H |
| 55. | 3 | (CH ₂) ₂ | (CH ₂) ₂ | CH ₂ | CH ₂ OH | 2 | C ₂ H ₅ | (CH ₂) ₃ | H | CH ₃ |
| 56. | 4 | CH=CH | (CH ₂) ₃ | OH -CH- |  | 3 | H | (CH ₂) ₄ | H | -CH ₂ -CH=CH-CH ₃ |
| 57. | 1 | (CH ₂) ₂ | (CH ₂) ₄ |  |  | 1 | CH ₃ | (CH ₂) ₅ | CH ₃ | -C≡C-CH ₃ |
| 58. | 0 | CH=CH | (CH ₂) ₅ |  |  | 2 | H | (CH ₂) ₆ | C ₂ H ₅ | -CH ₂ -CH ₂ -C≡CH |
| 59. | 2 | CH=CH |  | CH=CH |  | 3 | C ₂ H ₅ | (CH ₂) ₇ | C ₃ H ₇ |  |
| 60. | 3 | (CH ₂) ₂ |  | CH ₂ |  | 4 | H | CH ₃ -CH- | C ₄ H ₉ | C ₆ H ₅ |
| 61. | 4 | (CH ₂) ₂ | (CH ₂) ₄ |  |  | 1 | C ₃ H ₇ | -CH ₂ - | C ₅ H ₁₁ | C ₆ H ₅ |

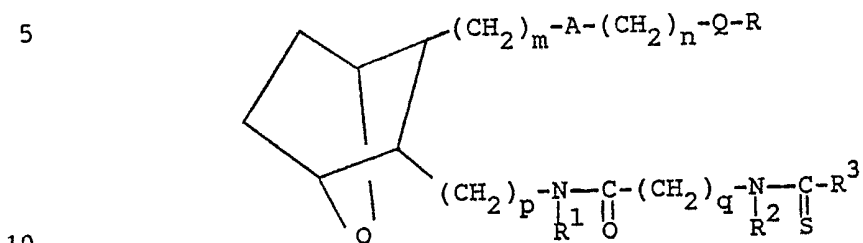
| Ex. No. | m | A | (CH ₂) _n | Q | R | P | R ¹ | (CH ₂) _g | R ² | R ³ |
|---------|---|---------------------------------|--|--|---|---|-------------------------------|--|-------------------------------|--|
| 62. | 1 | CH=CH | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{-C-CH}_2 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{F} \text{ F} \\ \diagdown \quad / \\ \text{-C-} \end{array}$ | CO ₂ Li | 2 | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-CH-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | CH ₂ C ₆ H ₅ |
| 63. | 0 | CH=CH | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \\ \quad \\ \text{-CH-CH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{F} \text{ F} \\ \diagdown \quad / \\ \text{-C-} \end{array}$ | CO ₂ N ^a | 3 | CH ₃ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | -(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ |
| 64. | 1 | (CH ₂) ₂ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-C-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{F} \end{array}$ | CH=CH | sel de CO ₂ glucamine | 4 | C ₂ H ₅ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | -C ₆ H ₄ -p-CH ₃ |
| 65. | 2 | CH=CH | $\begin{array}{c} \text{F} \text{ F} \\ \quad \\ \text{-CH-CH-} \end{array}$ | CH ₂ | sel CO ₂ tris | 1 | H | $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$ | CH ₃ | -C ₆ H ₄ -p-OH |
| 66. | 3 | (CH ₂) ₂ | $\begin{array}{c} \text{F} \text{ F} \\ \diagdown \quad / \\ \text{-C-CH}_2\text{-} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH-} \end{array}$ | CH ₂ OH | 2 | C ₄ H ₉ | $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-CH-} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | CH ₃ | -OCH ₃ |
| 67. | 4 | (CH ₂) ₂ | $\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-}$ | $\begin{array}{c} \text{F} \text{ F} \\ \diagdown \quad / \\ \text{-C-} \end{array}$ |  | 3 | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{H} \end{array}$ | CH ₃ | -OC ₂ H ₅ |
| 68 | 0 | CH=CH | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{F} \text{ F} \\ \diagdown \quad / \\ \text{-C-} \end{array}$ |  | 4 | CH ₂ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-C-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | C ₂ H ₅ | -OCH ₂ C ₆ H ₅ |

| Ex. No. | m | A | (CH ₂) _n | Q | R | P | R ¹ | (CH ₂) _g | R ² | R ³ |
|---------|---|---------------------------------|--|---|---|---|--------------------------------|--|--------------------------------|---|
| 69. | 0 | (CH ₂) ₂ | $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$ | -- | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CNOH} \\ \text{H} \end{array}$ | 1 | C ₂ H ₅ | (CH ₂) ₂ | CH ₃ | -NH ₂ |
| 70. | 1 | CH=CH | CH ₂ | -- | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CN}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{H} \end{array}$ | 2 | H ₅ | -CH ₂ - | H | -NHCH ₃ |
| 71. | 2 | (CH ₂) ₂ | (CH ₂) ₂ | CH ₂ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CN}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | 3 | CH ₃ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | C ₄ H ₉ | -NHC ₆ H ₅ |
| 72. | 3 | CH=CH | (CH ₂) ₃ | -- | $\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ | 4 | C ₂ H ₅ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \end{array}$ | CH ₃ | NCH ₃ (C ₂ H ₅) |
| 73. | 4 | (CH ₂) ₂ | (CH ₂) ₄ | CH=CH | $\begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ // \quad // \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \backslash \quad / \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array}$ | 1 | C ₃ H ₇ | (CH ₂) ₂ | C ₂ H ₅ | -N(CH ₃) ₂ |
| 74. | 0 | CH=CH | $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$ | CH ₂ | $\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$ | 2 | C ₄ H ₉ | (CH ₂) ₃ | CH ₃ | H |
| 75. | 1 | (CH ₂) ₂ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}- \\ \\ \text{F} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$ | 3 | C ₅ H ₁₁ | $\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{F} \end{array}$ | C ₃ H ₇ | C ₄ H ₉ |
| 76. | 2 | CH=CH | (CH ₂) ₅ | $\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CNHC}_6\text{H}_5 \end{array}$ | 4 | H | $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{C}-\text{CH}_2 \end{array}$ | CH ₄ H ₉ | -(CH ₂) ₂ CH=CHCH ₃ |

| Ex. No. | m | A | (CH ₂) _n | Q | R | P | R ¹ | (CH ₂) _q | R ² | R ³ |
|---------|---|---------------------------------|--|--|--|---|-----------------|----------------------------------|-------------------------------|---|
| 77. | 3 | (CH ₂) ₂ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ F} \\ \quad \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{F} \text{ F} \\ \diagdown \diagup \\ -\text{C}- \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{N} \\ // \quad \backslash \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ | 1 | H | (CH ₂) ₂ | H | C ₆ H ₅ |
| 78. | 4 | (CH ₂) ₂ | (CH ₂) ₂ | CH=CH | H | 2 | H | CH ₂ | H | -CH ₂ C ₆ H ₅ |
| 79. | 0 | CH=CH | (CH ₂) ₃ | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$ | CO ₂ CH ₃ | 3 | CH ₃ | (CH ₂) ₃ | C ₃ H ₇ | -OC ₄ H ₉ |
| 80. | 2 | (CH ₂) ₂ | (CH ₂) ₄ | CH ₂ | CO ₂ CH ₃ | 4 | CH ₃ | (CH ₂) ₈ | H | -O(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ |
| 81. | 3 | CH=CH | (CH ₂) ₅ | -- | CO ₂ H | 1 | CH ₃ | (CH ₂) ₁₀ | H | -NCH ₃ (C ₆ H ₅) |

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule



y compris tous ses stéréo-isomères, formule dans laquelle m est un nombre de 0 à 4 ; A est $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; n est

15 un nombre de 1 à 5 ; Q est $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{Halo}}{\text{C}}}-$, $-\overset{\text{Halo}}{\underset{\text{Halo}}{\text{C}}}-$,
 $-\overset{\text{Halo}}{\underset{\text{Halo}}{\text{C}}}-$, ou une liaison simple ; R est $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2-$

alkyle, CO_2 métal alcalin, CO_2 sel de polyhydroxyamine, $-\text{CH}_2\text{OH}$,

20 , ou un radical de formule $-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{N}^4\text{R}^5$ dans laquelle R^4
 et R^5 sont identiques ou différents et sont un atome

25 d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un groupement hydroxy, ou un radical alcoxy inférieur ou aryle, au moins l'un de R^4 et R^5 étant autre qu'un groupement hydroxy et un radical alcoxy inférieur ; p est un nombre de 1 à 4 ; R^1 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; q est

30 un nombre de 1 à 12 ; R^2 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; et R^3 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, aryle, arylalkyle, alcoxy inférieur, aralkyloxy, amine, alkylamine, ou arylamine.

35 2. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R^3 est un radical alkyle inférieur ou alcoxy inférieur.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans la

formule duquel A est $-\text{CH}=\text{CH}$.

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

5 5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans la formule duquel n est un nombre de 1 à 4.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans la formule duquel p est égal à 1.

10 7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans la formule duquel q est égal à 1.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans la formule duquel Q est une liaison simple ou $-\text{CH}_2-$.

15 9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans la formule duquel R est $-\text{CO}_2$ alkyle ou $-\text{CO}_2\text{H}$.

20 10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans la formule duquel R^1 est un atome d'hydrogène.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans la formule duquel R^2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

25 12. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-thioxohexyl)-amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque ou un ester de celui-ci, y compris tous leurs stéréo-isomères.

30 13. Composition permettant d'inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique et la bronchoconstriction, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, et un porteur pharmaceutiquement acceptable pour celui-ci.

35