(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 553 775**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 15560**

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 493/18, 493/08 // C 07 C 177/00.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 10 octobre 1984.

(30) Priorité : US, 19 octobre 1983, n° 543.564.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 17 du 26 avril 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

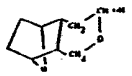
(72) Inventeur(s) : Jagabandhu Das et Martin F. Haslanger.

(73) Titulaire(s) :

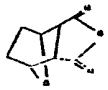
(74) Mandataire(s) : Cabinet William J. Rezac.

(54) Procédé de préparation d'intermédiaires utilisables pour la préparation de 7-oxabicycloheptane prostaglandines.

(57) Procédé de préparation d'un hémi-acétal de formule :



consistant à réduire une dione de formule :



pour former le diol correspondant, à chloroformyler ce diol en le faisant réagir avec du phosgène pour former l'alcool correspondant, à faire réagir cet alcool avec de la pyridine pour former le carbonate cyclique correspondant, à faire réagir ce carbonate cyclique avec un alcanol pour former l'alcool correspondant, à faire réagir cet alcool avec un composé protecteur pour former l'alcool protégé correspondant, à faire réagir l'alcool protégé avec un cyanure pour former le cyanocarbonate correspondant, et à réduire ce cyanocarbonate pour former l'hémi-acétal.

Application à la préparation de 7-oxabicyclo-heptane prostaglandines.

FR 2 553 775 - A1

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

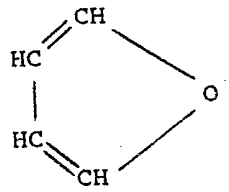
2553775

Procédé de préparation d'intermédiaires utilisables pour la préparation de 7-oxabicycloheptane prostaglandines

La présente invention concerne un procédé de préparation d'intermédiaires utilisables pour préparer des 7-oxabicycloheptane prostaglandines.

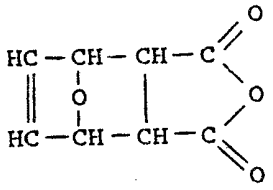
Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054 de Sprague décrit un procédé de préparation de 7-oxabicycloheptane prostaglandines dans lequel on fait réagir de l'anhydride maléique avec un furanne, éventuellement substitué, de formule

A



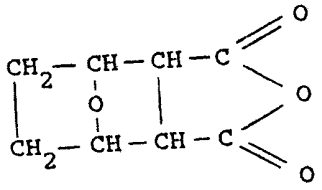
par exemple en solution dans l'éther à la température ambiante, pour former un composé de formule

B



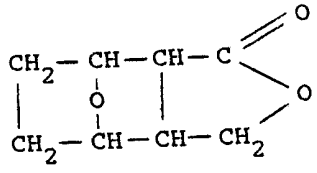
La réduction du composé de formule B, par exemple par voie catalytique, par exemple en présence de palladium sur charbon, donne un produit réduit de formule

C



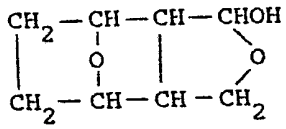
On transforme ensuite le composé de formule C en un composé de formule

D



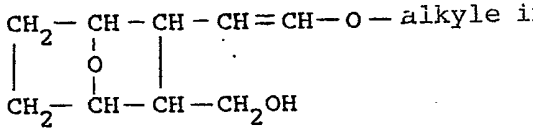
par exemple en le réduisant dans du tétrahydrofuranne avec un borohydrure comme le borohydrure de sodium ou le borohydrure de zinc.

Le traitement du composé de formule D par de l'hydrure de diisobutylaluminium ou du diisobutylborane donne un composé de formule

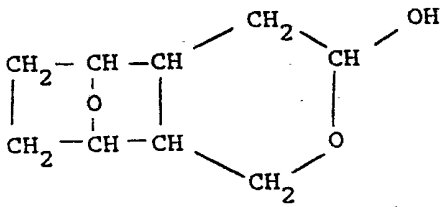
E 

que l'on soumet ensuite aux conditions d'une réaction de Wittig, par exemple avec un halogénure d'(alcoxyméthyl)-triphényl-phosphonium comme le chlorure de (méthoxyméthyl)-triphényl-phosphonium, en présence d'un alkylamide de métal alcalin comme le diisopropylamide de lithium, d'un alkyl-lithium comme le n-butyl-lithium, dans un milieu organique inerte comme le toluène, le tétrahydrofuranne ou un milieu similaire, à une température située dans l'intervalle d'environ - 10° à 25°C.

Cette réaction donne un composé de formule

F 

On traite le produit de formule F par un acide comme l'acide formique ou l'acide trifluoracétique pour obtenir un produit de formule

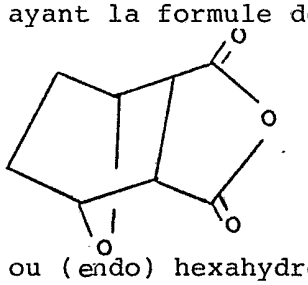
G 

On utilise ensuite le composé de formule G pour former des 7-oxabicycloheptane ou heptène prostaglandines.

Conformément à la présente invention, il est fourni un procédé de préparation d'intermédiaires utilisables pour la préparation de 7-oxabicycloheptane

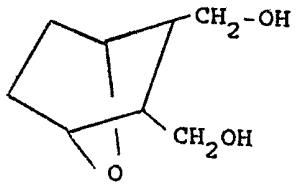
prostaglandines, ce procédé comprenant les étapes suivantes. On réduit une dione, ayant la formule développée P

P



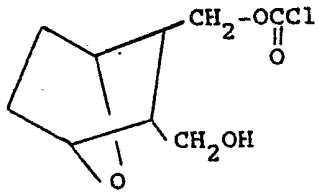
c'est-à-dire l'(exo) ou (endo) hexahydro-4,7-époxy-isobenzofuranne-1,3-dione, par exemple en faisant réagir la dione avec de l'hydrure de lithium aluminium ou de l'hydrure de diisobutyl aluminium en présence d'un solvant organique inerte comme le tétrahydrofuranne, l'éther ou le toluène, à une température réduite située dans l'intervalle d'environ - 78°C à 67°C, pour former un diol Q de formule développée

Q



On fait subir au diol Q une réaction de chloroformylation en faisant réagir Q, dissous dans un solvant organique inerte tel que l'un de ceux qui sont décrits ci-dessus, avec du phosgène en présence d'un solvant aromatique tel que le toluène, le benzène ou les xylènes, pour former un alcool de formule développée

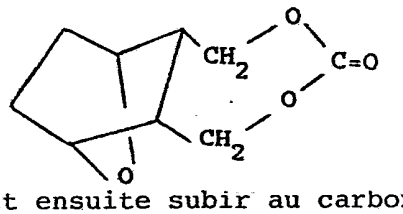
I



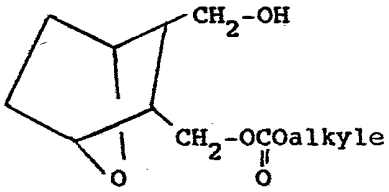
(qui est un composé nouveau).

On dissout l'alcool de formule I dans un solvant organique inerte tel que le chlorure de méthylène, le tétrahydrofuranne ou l'éther, puis on le fait réagir avec une base organique telle que la pyridine, la triéthylamine, la N,N-diméthylaminopyridine ou le diazabicyclo-undécane (DBU) à une température réduite située dans l'intervalle

d'environ - 78°C à 25°C, pour former un carbonate cyclique de formule II (qui est lui-même un composé nouveau).

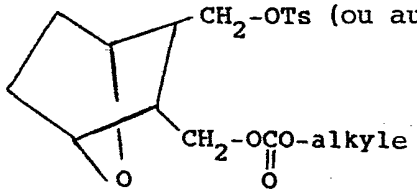
II 

On fait ensuite subir au carbonate cyclique de formule II une alcoolyse en le faisant réagir avec un alcanol (alkyl-OH) ayant de 1 à 12 atomes de carbone, tel que l'éthanol, le n-propanol, l'isopropanol, le butanol, le pentanol, l'hexanol, l'heptanol, l'octanol, le nonénol ou le décanol, y compris tous leurs divers isomères, de préférence l'alcool isopropylique, en utilisant un rapport molaire du composé II à l'alcanol qui est situé dans l'intervalle d'environ 1:10 à environ 1:100, pour former un hydroxycarbonate de formule III (qui est lui-même un composé nouveau)

III 

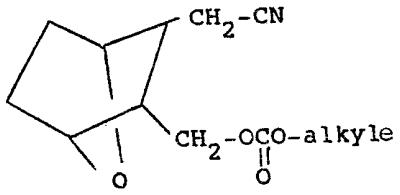
(dans cette formule, le radical alkyle contient de 1 à 12 atomes de carbone comme défini ci-après).

Ensuite, on fait subir à l'hydroxycarbonate de formule III une tosylation (ou on le protège d'une autre façon) en le faisant réagir (en solution dans du chlorure de méthylène et dans un solvant basique tel que la pyridine, la triéthylamine ou la diméthylaminopyridine) avec du chlorure de tosyle ou un autre agent protecteur tel que le chlorure de méthanesulfonyle (ou chlorure de mésyle) et l'anhydride trifluorométhanesulfonique, pour former le tosylate de formule IV ou un autre composé protégé (qui est lui-même un composé nouveau)

IV 

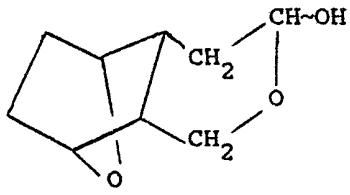
Ensuite, on cyanure le tosylate de formule IV, dissous dans un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde ou le diméthylformamide, en le faisant réagir avec un cyanure de métal alcalin tel que NaCN ou KCN, en utilisant un rapport molaire du composé IV au cyanure qui se situe dans l'intervalle d'environ 1:1 à environ 10:1, à une température élevée située dans l'intervalle d'environ 80°C à environ 130°C, dans une atmosphère inerte, telle qu'une atmosphère d'argon, pour former le cyanocarbonate de formule V (qui est lui-même un composé nouveau)

V



Ensuite, on peut réduire le cyanocarbonate de formule V, par exemple en le faisant réagir avec de l'hydrure de diisobutyl aluminium, en présence de toluène ou d'un autre solvant organique inerte tel que le tétrahydrofuranne, le chlorure de méthylène ou l'éther, à une température réduite située dans l'intervalle d'environ - 78°C à environ 0°C, pour former un hémi-acétal R, de formule développée

R

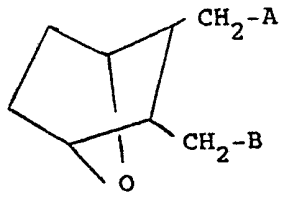


(le trait ondulé indique que le groupement hydroxyle peut être en configuration trans ou cis par rapport au noyau)

On peut utiliser l'hémi-acétal R, également appelé (exo) ou (endo) octahydro-5,8-époxy-1H-benzopyran-3-ol, pour préparer diverses 7-oxabicycloheptane prostaglandines comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054 de Sprague.

De plus, conformément à la présente invention,

il est fourni de nouveaux intermédiaires pouvant être utilisés pour préparer des 7-oxabicycloheptane prostaglandines ayant la formule développée générale

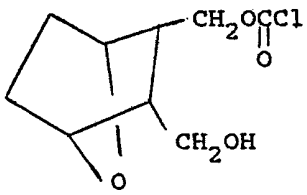
VI 

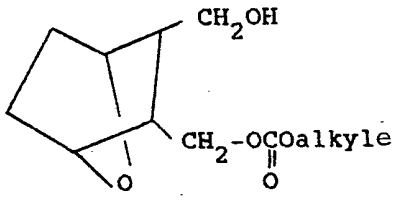
dans laquelle A est OCCl, OH, O-groupement protecteur
O

(tel que O-tosyle, O-mésyle ou O-trifluorométhanesulfonyle) ou CN, et B est OH lorsque A est OCCl, et B est OC-alkyle
O O

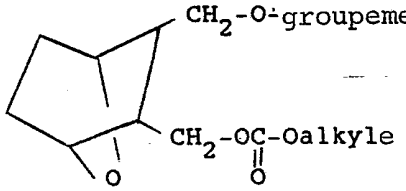
lorsque A est OH, O-groupement protecteur (tel que O-tosyle, O-mésyle ou O-trifluorométhanesulfonyle) ou CN.

Ainsi, les nouveaux composés de l'invention tels qu'ils sont couverts par la formule VI ont les formules développées suivantes

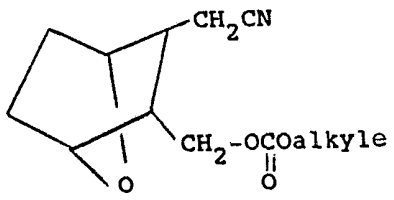
I 

III 

(le radical alkyle étant de préférence le radical isopropyle)

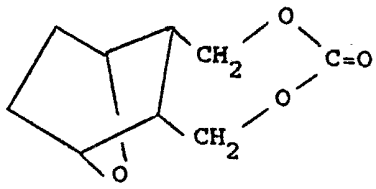
IV 

(le radical alkyle étant de préférence le radical isopropyle)

V 

(le radical alkyle étant de préférence le radical isopropyle).

Un autre intermédiaire nouveau conformément à la présente invention et préparé comme décrit ci-dessus a pour formule développée

II 

Les diverses formules qui représentent les nouveaux intermédiaires de l'invention comprennent tous les stéréo-isomères de ces mêmes intermédiaires.

Le terme "alkyle inférieur" ou "alkyle" tel qu'il est utilisé ici comprend les radicaux à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, de préférence 1 à 8 atomes de carbone, 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 tel que F, Br, Cl ou I ou CF_3, un substituant alcoxy, un substituant aryle, un substituant arylalkyle, un substituant haloaryle, un substituant cycloalkyle ou un substituant alkylcycloalkyle.

Le terme "cycloalkyle" comprend les radicaux hydrocarbonés cycliques saturés qui contiennent de 3 à 12 atomes de carbone, de préférence 3 à 8 atomes de carbone, lesquels 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 et/ou 1 ou 2 radicaux alcoxy inférieur.

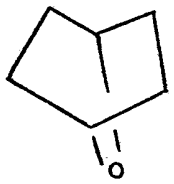
Le terme "aryle" ou "Ar" tel qu'il est utilisé ici désigne des radicaux aromatiques monocycliques ou bicycliques contenant de 6 à 10 atomes de carbone dans leur partie cyclique, tels que les radicaux phényle, naphtyle, phényle substitué ou naphtyle substitué, le substituant du radical phényle ou naphtyle étant un radical alkyle inférieur, un atome d'halogène (Cl, Br ou F), ou un radical alcoxy inférieur.

Le terme "aralkyle", "aryl-alkyle" ou "aryl-alkyle inférieur", tel qu'il est utilisé ici, désigne des radicaux alkyle inférieurs tels que ceux qui ont été indiqués ci-dessus, portant un substituant aryle tel que le radical benzyle.

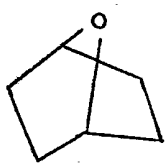
Le terme "alcoxy inférieur", "alcoxy" ou "aralcoxy" comprend l'un quelconque des radicaux alkyle inférieurs, alkyle ou aralkyle ci-dessus, liés à un atome d'oxygène.

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

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



pour plus de commodité ; mais on se rendra compte que le noyau des composés selon l'invention peut également être représenté sous la forme



Les composés de cette invention sont utilisables comme intermédiaires pour préparer des 2-oxabicycloheptane prostaglandines comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054. Ces prostaglandines sont utilisables comme agents cardiovasculaires servant d'inhibiteurs d'agrégation plaquettaire, par exemple pour le traitement des thromboses telles que les thromboses coronaires ou cérébrales. Ce sont également des antagonistes sélectifs des récepteurs A_2 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 telles que l'angine de poitrine. On peut les administrer par voie orale ou parentérale à diverses espèces de mammifères connues pour être sujettes à de telles maladies, par exemple les chats, les chiens, et les mammifères similaires, à une dose efficace qui se situe dans l'intervalle posologique d'environ 1 à 100 mg/kg, de préférence environ 1 à 50 mg/kg, et notamment environ 2 à 25 mg/kg, dans un traitement comportant une dose unique ou deux à quatre doses fractionnées quotidiennes.

L'exemple suivant représente une forme de réalisation préférée de la présente invention. Toutes les températures sont exprimées en degrés Celsius sauf indication contraire.

EXEMPLE

(Exo)octahydro-5,8-époxy-1H-benzopyran-3-ol

A. (1α,2β,3β,4α)-cis-exo-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptane 2,3-diméthanol

A une suspension de 11,4 g d'hydrure de lithium aluminium (300 mmoles, 1,6 équivalent) dans 400 ml de THF sec à 0°C, on a ajouté goutte à goutte une solution de 32 g d'(exo)hexahydro-4,7-époxyisobenzofuranne-1,3-dione (cis-exo-aldéhyde), préparée comme décrit dans l'Exemple 1 du brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054 (190 mmoles) dans 400 ml de THF sec, en une heure. On a agité

le mélange réactionnel à 25°C pendant 18 heures, on l'a refroidi à 0°C et on l'a stabilisé en lui ajoutant lentement une solution saturée de sulfate de sodium, puis on l'a filtré . On a lavé le solide avec trois fractions de 100 ml de CH_2Cl_2. On a séché sur sulfate de magnésium les couches organiques réunies et on les a concentrées pour obtenir 32 g du diol du titre sous la forme d'un solide incolore.

B. (1α,2β,3β,4α)-cis-exo-2-hydroxyméthyl-3-chloro-oxycarbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo-[2.2.1]heptane et

C. Carbonate de (1α,2β,3β,4α)-cis-exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane 2,3-diméthanol

A une solution de 10 g du diol du titre A (63,2 mmoles) dans 40 ml de THF sec à 0°C, on a ajouté, en agitant, 55 ml d'une solution à 12,5 % en poids de phosgène dans du toluène (63,2 mmoles, 1 équivalent), goutte à goutte en 30 minutes. On a ensuite fait barboter de l'argon dans le mélange réactionnel pendant 15 minutes. On a concentré le mélange pour obtenir le composé du titre B sous la forme d'une huile brute.

On a dissous l'huile du titre B dans 30 ml de CH_2Cl_2 sec et on a refroidi la solution à - 50°C. A cette solution on a ajouté goutte à goutte une solution de 10 ml de pyridine dans 10 ml de CH_2Cl_2. On a agité le mélange pendant 10 minutes et on l'a stabilisé avec de l'eau. On a ensuite extrait soigneusement le mélange avec du CH_2Cl_2. On a séché sur sulfate de magnésium l'extrait organique et on l'a concentré pour obtenir le carbonate cyclique du titre C sous la forme d'un solide cristallin (10,7 g).

D. (1α,2β,3β,4α)-cis-exo-2-hydroxyméthyl-3-isopropyloxycarbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo-[2.2.1]heptane

On a mis au reflux pendant 24 heures un mélange de 10,7 g du carbonate cyclique du titre C (58,1 mmoles) dans 100 ml d'isopropanol. On a éliminé l'excès d'isopropanol

sous pression réduite pour obtenir 14,4 g de l'hydroxy-carbonate du titre D sous la forme d'une huile visqueuse.

E. (1α,2β,3β,4α)-cis-exo-2-p-toluènesulfonyl-oxyméthyl-3-isopropyloxycarbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane

A une solution de 19,7 g de l'hydroxycarbonate du titre D (80 mmoles) dans 30 ml de CH_2Cl_2 et 12,8 ml de pyridine (160 mmoles, 2 équivalents), on a ajouté 18,5 g de chlorure de para-toluènesulfonyle (96 mmoles, 1,2 équivalent). On a agité le mélange à 25°C pendant 36 heures, puis on l'a dilué avec 200 ml d'éther et on l'a lavé avec 100 ml. On a séché la couche organique sur sulfate de magnésium et on l'a concentrée pour obtenir 32,8 g du tosylate brut du titre E.

F. (1α,2β,3β,4α)-cis-exo-2-cyanométhyl-3-iso-propyloxycarbonyloxyméthyl-7-oxabicyclo-[2.2.1]heptane

A une solution de 24,0 g du tosylate brut du titre E (60 mmoles) dans 20 ml de DMSO, on a ajouté, en agitant, 6,0 g de cyanure de sodium en poudre (120 mmoles, 2 équivalents). On a chauffé le mélange à 90-95°C pendant 1,5 heure sous une atmosphère d'argon. On a dilué le mélange refroidi avec 50 ml d'eau et on l'a extrait avec cinq fractions de 100 ml d'éther. On a séché les extraits éthérés sur du sulfate de magnésium anhydre et on les a filtrés sur une couche de "florosil". On a concentré le filtrat, et on a recristallisé le résidu dans un mélange d'éther et d'hexanes pour obtenir 8,4 g du cyanocarbonate du titre F sous la forme d'un solide cristallin jaune pâle.

G. (Exo)Octahydro-5,8-époxy-1H-benzopyran-3-ol

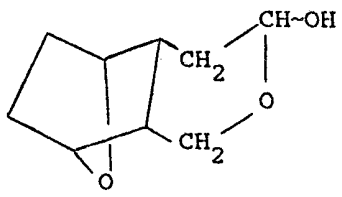
A une solution de 4,43 g du cyanocarbonate du titre F (17,51 mmoles) dans 20 ml de toluène sec à - 78°C, on a ajouté goutte à goutte 60 ml d'une solution à 25 % en poids d'hydrure de diisobutylaluminium dans du toluène (105 mmoles, 2 équivalents). Après avoir agité à - 78°C pendant 4 heures, on a stabilisé la réaction avec une

solution saturée de chlorure d'ammonium. On a réchauffé le mélange à 25°C et on lui a ajouté 50 ml d'une solution aqueuse 1 N d'acide chlorhydrique. On a séparé la couche organique et on a saturé la couche aqueuse de chlorure de sodium, puis on l'a extraite plusieurs fois avec du chlorure de méthylène. On a séché sur sulfate de magnésium anhydre l'extrait organique combiné et on l'a concentré pour obtenir 2,98 g de l'hémi-acétal brut du titre G.

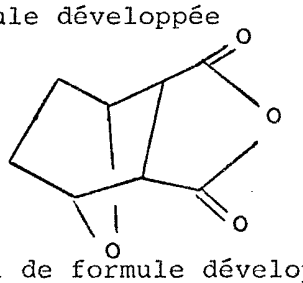
L'hémi-acétal du titre G peut être utilisé comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.143.054 de Sprague pour préparer des 7-oxabicyclo-heptane prostaglandines.

REVENDICATIONS

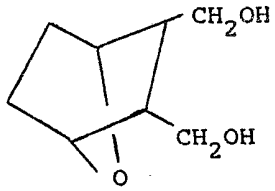
1. Procédé de préparation d'un hémi-acétal de formule développée



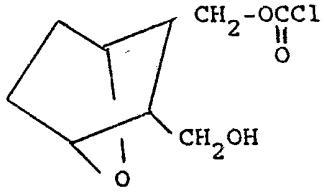
caractérisé en ce qu'il consiste à réduire une dione (méso-anhydride) de formule développée



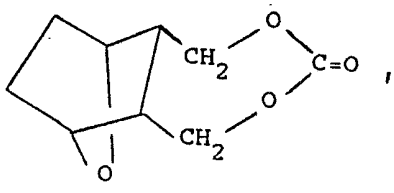
pour former un diol de formule développée



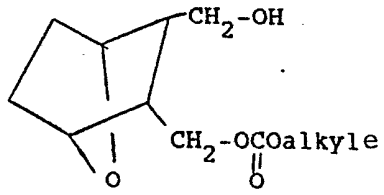
à chloroformyler ce diol en le faisant réagir avec du phosgène pour former l'alcool de formule développée



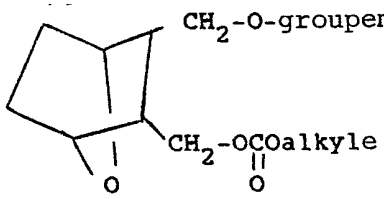
à faire réagir cet alcool avec de la pyridine pour former le carbonate cyclique de formule développée



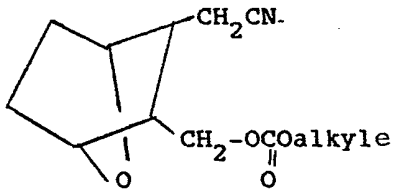
à faire réagir ce carbonate cyclique avec un alcanol pour former un alcool de formule développée



à faire réagir cet alcool avec un composé protecteur pour former l'alcool protégé de formule développée



à faire réagir cet alcool protégé avec un cyanure pour former le cyanocarbonate de formule développée



et à réduire ce cyanocarbonate pour former l'hémi-acétal.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on réduit le mésoanhydride en le faisant réagir avec de l'hydrure de lithium aluminium, de l'hydrure de diisobutylaluminium ou du diborane.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit alcanol contient de 1 à 12 atomes de carbone.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que ledit alcanol est l'isopropanol.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit groupement protecteur est le radical tosyle, le radical mésyle, le radical trifluorométhane-sulfonyle ou un halogénure.

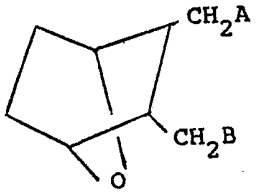
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit cyanure est un cyanure de métal alcalin.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que ledit cyanure de métal alcalin est le cyanure

de sodium ou le cyanure de potassium.

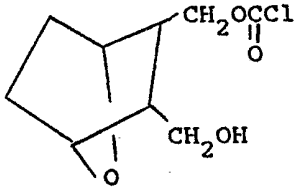
8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on réduit le cyanocarbonate en le faisant réagir avec de l'hydrure de diisobutyl aluminium pour former l'hémi-acétal.

9. Intermédiaire pouvant être utilisé pour préparer des 7-oxabicycloheptane prostaglandines, ledit intermédiaire ayant pour formule développée

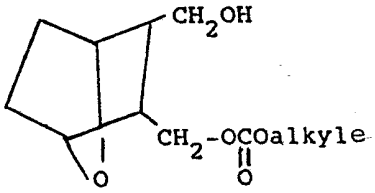


dans laquelle A est OCCl, OH, O-groupement protecteur ou CN et B est OH lorsque A est OCCl, et B est OCO-alkyle lorsque A est OH, O-groupement protecteur ou CN.

10. Intermédiaire selon la revendication 9, ayant pour formule développée

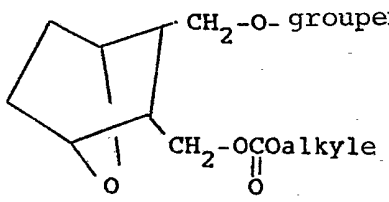


11. Intermédiaire selon la revendication 9, ayant pour formule développée



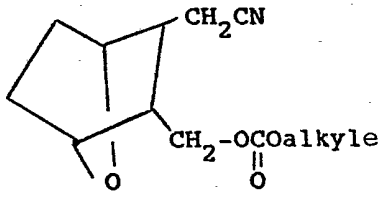
12. Intermédiaire selon la revendication 11, dans la formule duquel le radical alkyle est un radical isopropyle.

13. Intermédiaire selon la revendication 9, ayant pour formule développée



14. Intermédiaire selon la revendication 13, dans la formule duquel le groupement protecteur est un radical tosyle ou mésyle.

15. Intermédiaire selon la revendication 9, ayant pour formule développée



16. Intermédiaire selon la revendication 15, dans la formule duquel le radical alkyle est un radical isopropyle.

17. Intermédiaire pouvant être utilisé pour préparer des 7-oxabicycloheptane prostaglandines, ledit intermédiaire ayant pour formule développée

