



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 177/00**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

622 247

⑳ Numéro de la demande: 8404/77

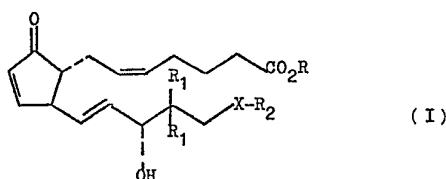
㉔ Date de dépôt: 07.07.1977

㉓ Priorité(s): 07.07.1976 FR 76 20769

㉔ Brevet délivré le: 31.03.1981

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 31.03.1981㉔ Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)㉔ Inventeur(s):
Jean Buendia, Le Perreux-sur-Marne (FR)
Michel Vivat, Lagny-sur-Marne (FR)㉔ Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel㉔ **Procédé de préparation de la prostaglandine A₂ et de certains de ses dérivés.**

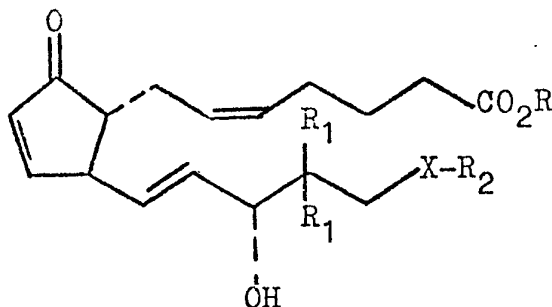
㉔ On prépare des composés de formule:



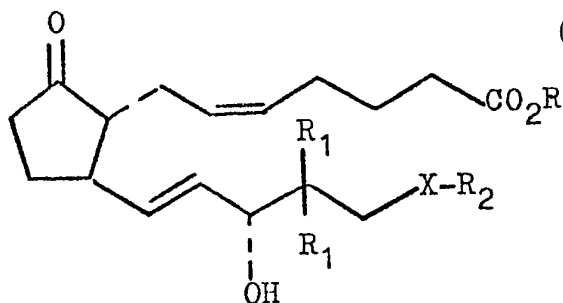
dans laquelle R représente l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄, R₁ représente l'hydrogène ou un méthyle, X représente l'oxygène ou un méthylène et R₂ représente un alkyle en C₁-C₄, en traitant la cyclopentanone disubstituée correspondante par un halogénure de méthyle-, phényle- ou paratoluène-sulfinyle en présence d'une base forte, puis en chauffant la 2-(méthyle-, phényle- ou paratoluène-sulfinyle)-cyclopentanone ainsi formée. Les composés (I) peuvent être utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de prostaglandines ou ils possèdent eux-mêmes des propriétés analogues à celles des prostaglandines; on peut préparer ainsi, notamment, la prostaglandine A₂ de manière plus satisfaisante que par les procédés antérieurs.

REVENDICATIONS

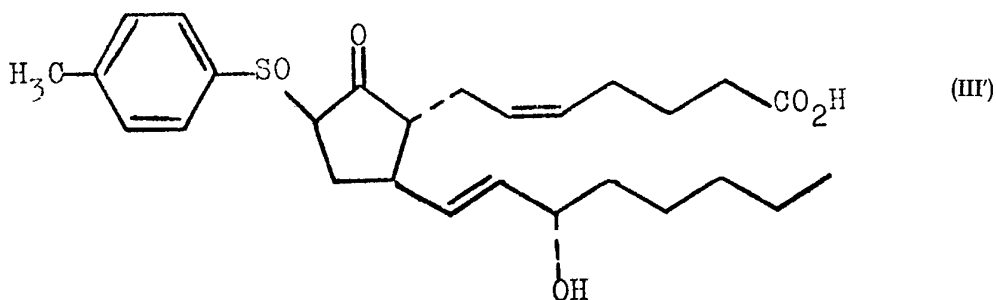
1. Procédé de préparation des produits de formule générale:



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, X représente un atome d'oxygène ou un radical méthylène et R₂ représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on traite, en présence d'une base forte, un produit de formule générale:

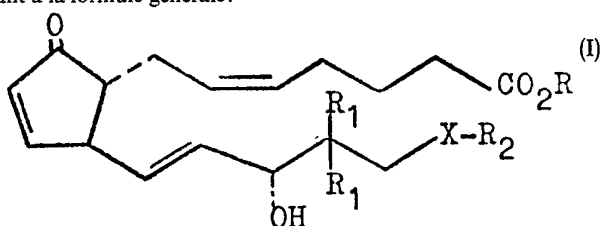


dans laquelle R, R₁, R₂ et X ont la signification précédente, par un produit de formule A-SO-Hal, dans laquelle A représente un radical méthyle, phényle ou paratolyle et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir un produit de formule:

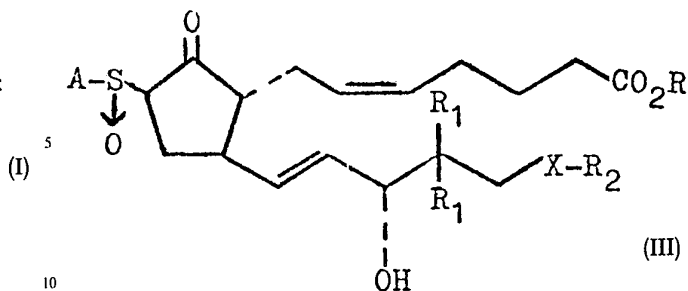


produit que l'on chauffe pour obtenir le produit de formule I' désiré.

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de la prostaglandine A₂ et de certains de ses dérivés, répondant à la formule générale:

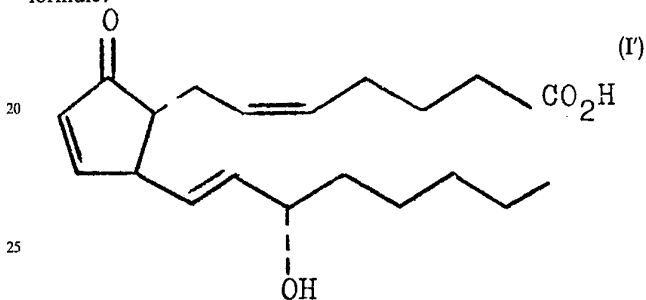


2

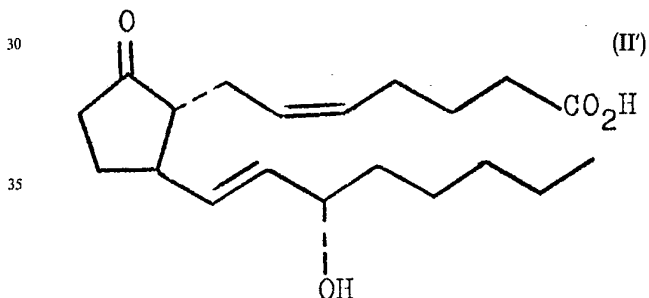


formule dans laquelle A, R, R₁, R₂ et X ont la signification précédente, produit de formule III que l'on chauffe pour obtenir le produit de formule I' désiré.

2. Procédé selon la revendication 1 de préparation du produit de formule:

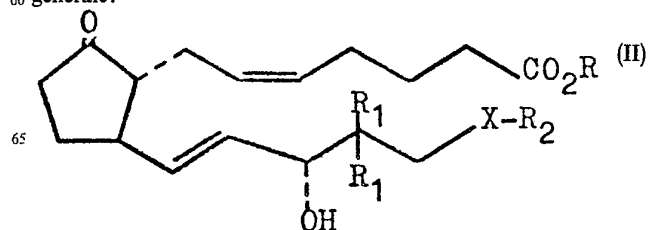


caractérisé en ce que l'on traite le produit de formule:

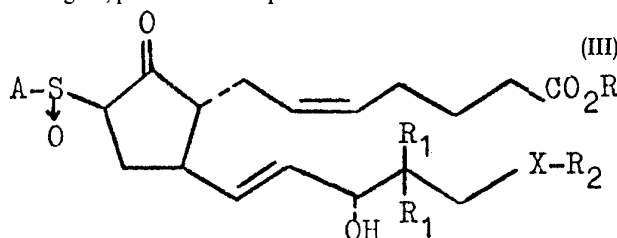


par le chlorure de paratoluènesulfinyle en présence d'une base forte pour obtenir le produit de formule:

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, X représente un atome d'oxygène ou un radical méthylène et R₂ représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone. Ce procédé est caractérisé en ce que l'on traite, en présence d'une base forte, un produit de formule



dans laquelle R, R₁, R₂ et X ont la signification précédente, par un produit de formule A-SO-Hal, dans laquelle A représente un radical méthyle, phényle ou paratolyle et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir un produit de formule:

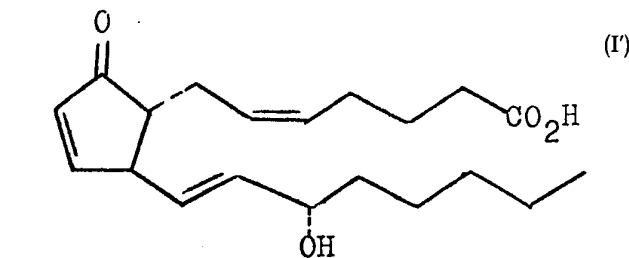


formule dans laquelle A, R, R₁, R₂ et X ont la signification précédente, produit de formule III que l'on chauffe pour obtenir le produit de formule I désiré.

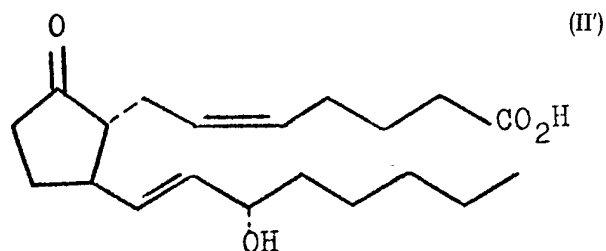
Les valeurs que peuvent représenter les substituants R et R₂ sont choisies de préférence parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec.-butyle ou tert.-butyle.

Le substituant Hal peut représenter notamment un atome de chlore, de brome ou d'iode.

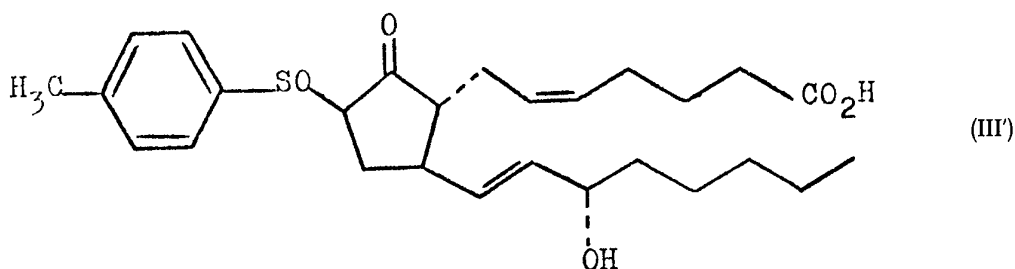
L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation du produit de formule:



caractérisé en ce que l'on traite le produit de formule:



par le chlorure de paratoluènesulfinyle en présence d'une base forte pour obtenir le produit de formule:



produit que l'on chauffe pour obtenir le produit de formule I' désiré.

La base forte, en présence de laquelle on transforme les produits de formule II ou II' en produits de formule III ou III' respectivement, est de préférence un mélange de diisopropylamine et de butyllithium.

On peut cependant utiliser le butyllithium seul ou avec une autre base aminée telle que la diéthylamine.

On peut également utiliser le méthyllithium ou le phényllithium seuls ou avec la diéthylamine ou la diisopropylamine.

On peut également utiliser l'hydrure de sodium dans le diméthylsulfoxyde.

La transformation par chauffage des produits de formule III ou III' en produits de formule I ou I' est effectuée de façon avantageuse dans un solvant organique à une température comprise de préférence entre 70 et 140°C. Le solvant que l'on utilise de préférence est le toluène, mais on peut également utiliser d'autres solvants organiques tels que le benzène ou le xylène.

Les produits de formule II, qui ne sont pas connus, peuvent être préparés selon le procédé décrit dans la demande de brevet français N° 2251323.

Les produits de formule I, obtenus selon le procédé de la présente invention et dans laquelle R₁ représente un groupe méthyle et X un atome d'oxygène, sont décrits comme médicaments dans la demande de brevet français N° 2279390. Ils manifestent en pharmacologie des propriétés spasmogènes, bronchodilatrices et hypotensives.

Les produits obtenus selon le procédé de la présente invention et dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène et X un atome d'oxygène sont utilisés comme intermédiaires dans le brevet belge N° 807047 pour obtenir des produits présentant en pharmacologie des propriétés entre autres antihypertensives et bronchodilatrices.

Les produits de formule I dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène et X représente un radical méthylène sont décrits dans la demande de brevet néerlandais N° 7301094.

Ces produits possèdent des propriétés analogues à celles des autres prostaglandines; ils peuvent également être utilisés comme intermédiaires.

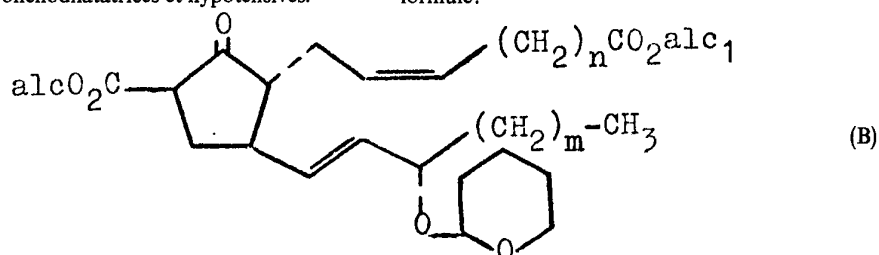
Les autres produits de formule I sont mentionnés dans la publication japonaise J5 N° 0088.054.

Le procédé de l'invention permet notamment d'obtenir la prostaglandine A₂ dans des conditions plus satisfaisantes que celles que l'art antérieur permet de réaliser.

En effet:

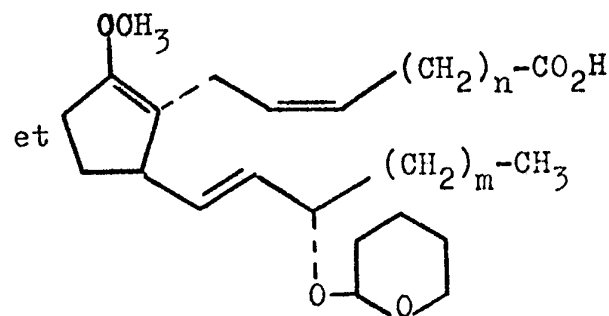
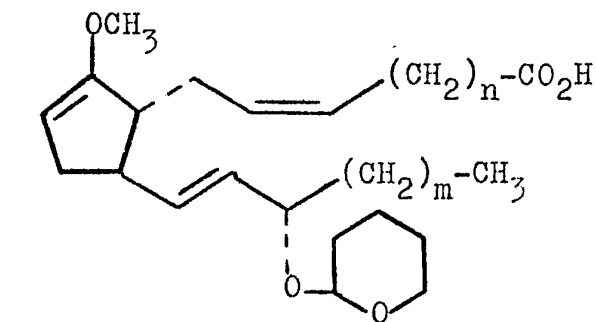
a) Dans le brevet français N° 2104916, on a décrit un procédé de synthèse de la prostaglandine A₂ de formule I'.

Cette synthèse est effectuée en huit stades à partir des produits de formule:

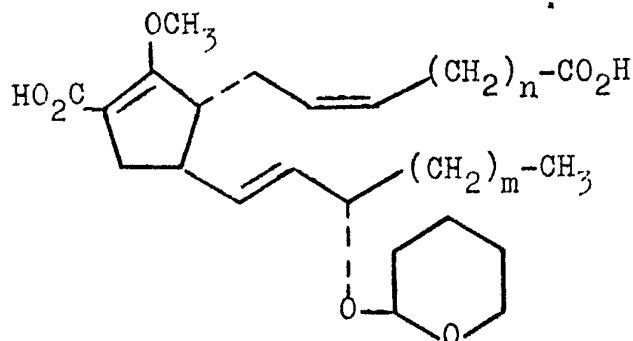


formule dans laquelle alc représente un radical alcoyle inférieur et alc₁ un radical alcoyle, n est un nombre entier égal à 2, 3 ou 4 et m est un nombre entier égal à 3, 4 ou 5.

De plus, cette synthèse comporte une étape nécessitant une séparation des deux isomères de formules:



obtenus lors du traitement à chaud du produit de formule:



b) Dans le brevet français N° 2085654, on a décrit une synthèse en trois étapes de la dihydroprostaglandine A₂ à partir des produits de formule B.

Or, la présente invention décrit une synthèse de la prostaglandine A₂ en deux stades à partir de la dihydroprostaglandine A₂. Cette synthèse est donc plus courte que celle décrite dans le brevet N° 2104916. En outre, elle est plus facile à mettre en œuvre, car elle permet d'éviter des séparations d'isomères. Enfin, la synthèse qui fait l'objet de la présente invention permet d'obtenir la prostaglandine A₂ avec un rendement global, à partir du produit B, supérieur.

Sur un autre plan, le présent procédé présente également deux avantages importants par rapport à celui décrit dans «J.A.C.S.», 98, 6 (1976) p. 83, procédé qui consiste à préparer la prostaglandine A₂ à partir d'un dérivé de la dihydroprostaglandine A₂ par utilisation du chlorure de phénylsélényle.

En effet, la synthèse décrite dans «J.A.C.S.» est effectuée en quatre étapes, alors que celle de la présente invention n'en comporte que deux. De plus, la synthèse décrite dans «J.A.C.S.» utilise un réactif toxique, alors que le réactif utilisé dans la présente synthèse ne l'est pas.

L'exemple suivant illustre l'invention.

Exemple:

Acide (8RS, 12SR, 15SR) (5Z, 13E) 9-oxo 15-hydroxyprosta-triène 5,10,13 oïque

Stade A: Acide (8RS, 12SR, 15SR) (5Z, 13E) 9-oxo 10-parato-luènesulfinyl 15-hydroxyprostadiène 5,13 oïque

On introduit, sous gaz inerte, 363 mg de diisopropylamine dans 5 cm³ de glyme. On refroidit à -78°C et introduit lentement 2,8 cm³ de butyllithium titrant 1,3N. On laisse revenir le mélange à 0°C et après 15 mn à cette température, on refroidit de nouveau à -78°C et ajoute lentement 336 mg de l'acide (8RS, 12SR, 15SR) (5Z, 13E) 9-oxo 15-hydroxyprostadiène 5,13 oïque en solution dans 5 cm³ de glyme, puis 210 mg de chlorure de paratoluènesulfinyle.

On laisse 1 h à -78°C, verse dans une solution saturée de phosphate monosodique, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient une huile jaune.

Stade B: Acide (8RS, 12SR, 15SR) (5Z, 13E) 9-oxo 15-hydroxy-prostatriène 5,10,13 oïque

L'huile obtenue au stade précédent est mise en solution dans 5 cm³ de toluène et est chauffée 30 mn au reflux. On évapore à sec et chromatographie l'huile obtenue sur gel de silice en utilisant un mélange benzène/acétate d'éthyle/acide acétique (60/40/1).

On obtient 109 mg de produit attendu [Rf=0,5 (chloroforme/méthanol/acide acétique: 95/5/5)] et récupère 145 mg de produit de départ.