



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 207/27

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

624 101

⑳ Numéro de la demande: 4003/77

㉒ Date de dépôt: 30.03.1977

㉓ Priorité(s): 31.03.1976 IL 49325

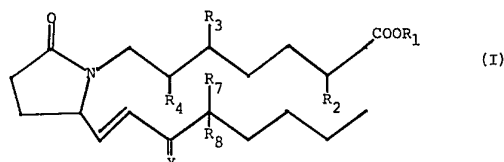
㉔ Brevet délivré le: 15.07.1981

㉕ Fascicule du brevet  
publié le: 15.07.1981㉖ Titulaire(s):  
LABAZ, Paris (FR)㉗ Inventeur(s):  
Souli Nanthavong, Grenoble (FR)  
Charles Pigerol, Saint-Ouen (FR)  
Pierre Eymard, Fontaine (FR)  
Jacques Simiand, Noyarey (FR)㉘ Mandataire:  
E. Blum & Co., Zürich

## ⑤④ Procédé de préparation de dérivés de prostaglandine.

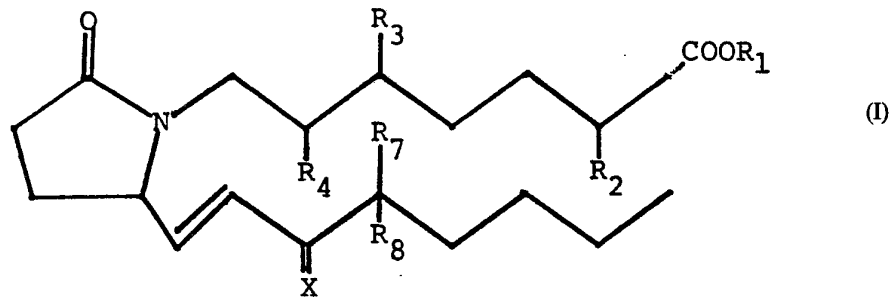
⑤⑦ On obtient les aza-prostaglandines de formule I (les symboles ont des significations qui sont définies dans les revendications indépendantes) qui sont des acides, par saponification des esters alkyliques en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> correspondants. On peut estérifier à nouveau les acides obtenus, avec le diazométhane ou le diazoéthane, pour obtenir d'autres esters que ceux d'origine. Un groupe -OH en position 15 peut être acétylé ou bien éthérifié; dans ce cas, le groupe carboxyle se trouve simultanément estérifié. Une transestérification est alors possible si l'on veut que le groupe éther formé soit différent du groupe ester.

On utilise ces composés en médecine car ils ont une action contracturante des muscles lisses intestinaux et utérins, un effet hypotenseur et vasodilatateur ainsi qu'une action inhibitrice de la sécrétion gastrique et de l'agrégation plaquettaire.

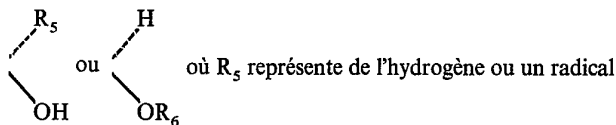


## REVENDEICATIONS

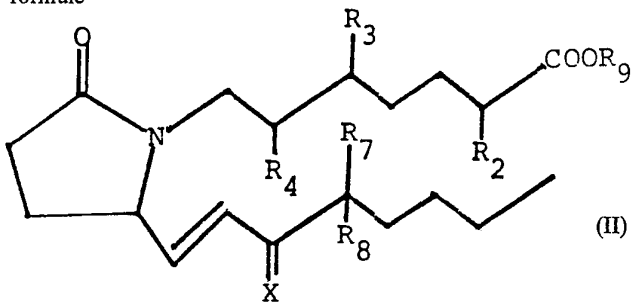
## 1. Procédé de préparation d'un composé de formule



dans laquelle  $R_1$  est de l'hydrogène,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , qui sont identiques ou différents, représentent chacun de l'hydrogène ou un groupe méthyle;  $R_7$  et  $R_8$ , lorsqu'ils sont différents, représentent chacun de l'hydrogène ou un groupement alkyle en  $C_1$  à  $C_7$ , linéaire ou ramifié, ou bien  $R_7$  et  $R_8$ , lorsqu'ils sont identiques, représentent chacun de l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire en  $C_1$  à  $C_3$ , et  $X$  est un groupement

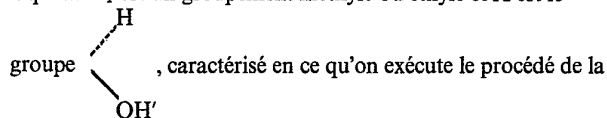


méthyle ou éthyle et  $R_6$  est un groupe méthyle ou éthyle, à condition que, lorsque  $R_7 = R_8 = H$ ,  $R_5 = -CH_3$  ou  $-C_2H_5$ , et à l'exclusion du composé (I) où  $R_2 = R_3 = R_4 = R_7 = R_8 = H$  et  $R_5 = -CH_3$ , caractérisé en ce qu'on saponifie, dans un milieu alcoolique, au moyen d'un hydroxyde de métal alcalin, un ester de formule



dans laquelle  $R_2$  à  $R_8$  et  $X$  ont la signification donnée ci-dessus et  $R_9$  représente un groupement alkyle en  $C_1$  à  $C_7$  linéaire ou ramifié, puis on hydrolyse, au moyen d'un acide fort, le sel de métal alcalin du composé de formule I ainsi formé.

2. Procédé de préparation d'un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  est un groupement méthyle ou éthyle et  $X$  est le



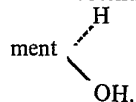
avec soit le diazométhane, soit le diazoéthane.

3. Procédé de préparation d'un composé de formule I dans

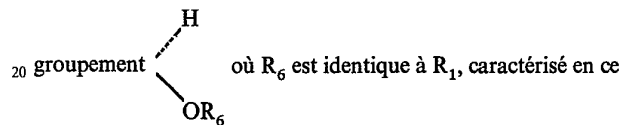
laquelle  $X$  représente le groupe

ou  $R_6$  est un radical acé-

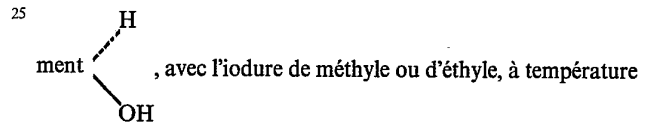
tyle, caractérisé en ce qu'on exécute le procédé de la revendication 1 et qu'on chauffe à reflux, avec de l'acide acétique aqueux, l'acide obtenu de formule I dans laquelle  $X$  est le groupe-



4. Procédé de préparation d'un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  représente un groupe méthyle ou éthyle et  $X$  est le

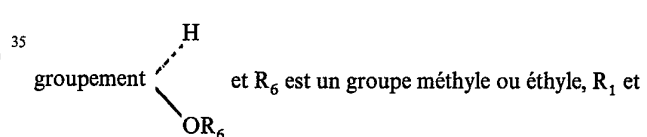


qu'on exécute le procédé de la revendication 1 et qu'on fait réagir l'acide obtenu de formule I dans laquelle  $X$  est le groupe-

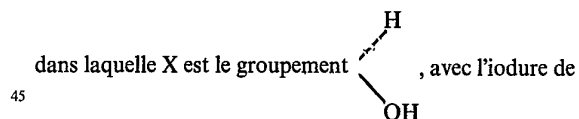


ordinaire, dans un éther anhydre et en présence d'un hydrure de métal alcalin.

5. Procédé de préparation d'un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  représente un groupe méthyle ou éthyle,  $X$  est le



$R_6$  étant différents, caractérisé en ce qu'on exécute le procédé de la revendication 1, qu'on fait réagir l'acide obtenu de formule I



méthyle ou d'éthyle, à température ambiante, dans un éther anhydre et en présence d'un hydrure de métal alcalin, pour obtenir un produit où  $R_1 = R_6$ , et qu'on soumet ce composé à une transestérification.

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le milieu alcoolique est le méthanol.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydroxyde de métal alcalin est l'hydroxyde de sodium.

8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide fort est l'acide chlorhydrique.

9. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de la DL- $\omega$ -carboxyhexyl-1 (hydroxy-3' éthyl-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

10. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de la DL-(carboxy-6' méthyl-3' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

11. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de la DL- $\omega$ -carboxyhexyl-1 (diméthyl-4',4' hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

12. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de la DL-(carboxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

13. Procédé selon la revendication 2 pour la préparation de la DL-(carboxy-6' méthyl-2' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

14. Procédé selon la revendication 2 pour la préparation de la DL-ω-carboéthoxyhexyl-1 (diméthyl-4',4' hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone 2.

15. Procédé selon la revendication 2 pour la préparation de la DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

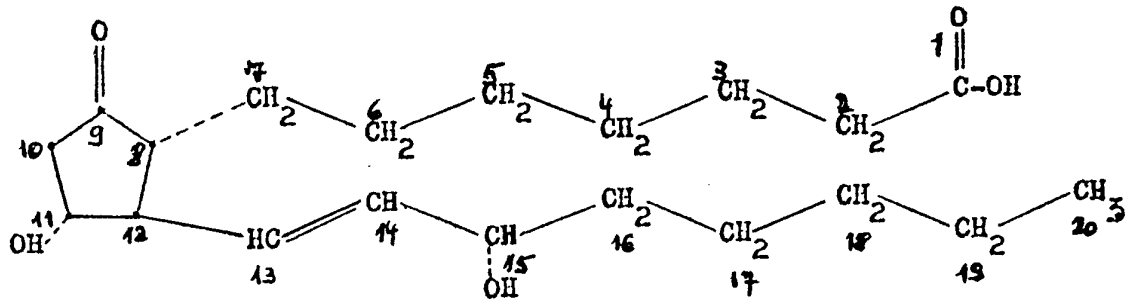
16. Procédé selon la revendication 2 pour la préparation de la DL-(carboéthoxy-6' méthyl-2' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

17. Procédé selon la revendication 2 pour la préparation de la DL-(carboéthoxy-6' méthyl-3' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

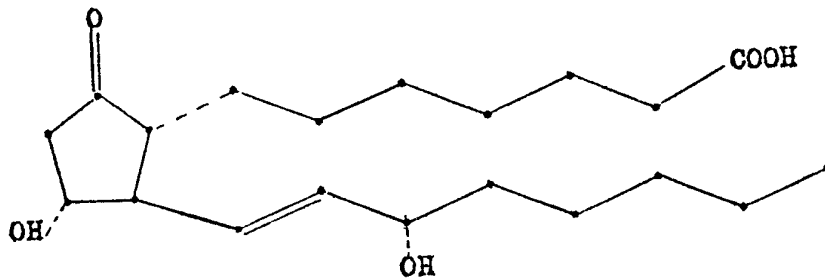
18. Procédé selon la revendication 3 pour la préparation de la DL-ω-carboxyhexyl-1 (acétoxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

19. Procédé selon la revendication 5 pour la préparation de la DL-ω-carbométhoxyhexyl-1 (méthoxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

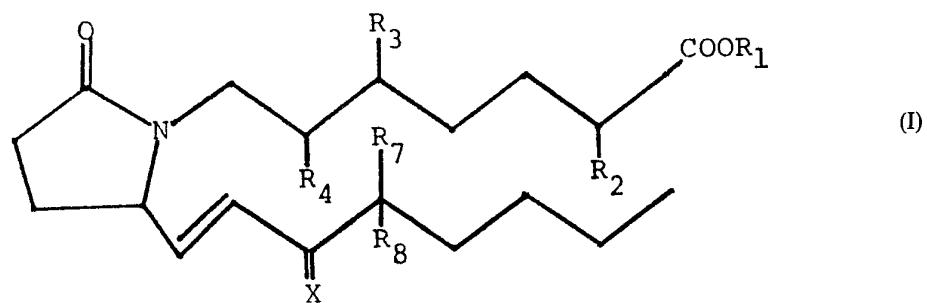
La présente invention a pour objet des procédés de préparation de nouveaux composés appartenant à la famille des prostaglandines. La prostaglandine E<sub>1</sub> a la formule:



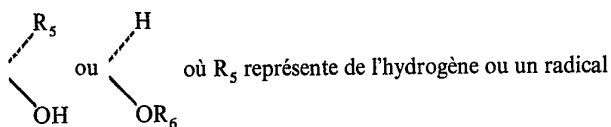
Il est d'usage d'abréger l'expression prostaglandine E<sub>1</sub> en PGE<sub>1</sub> ainsi que la formule de la PGE<sub>1</sub> de la manière suivante:



Les composés préparés selon la présente invention sont représentés par la formule générale:

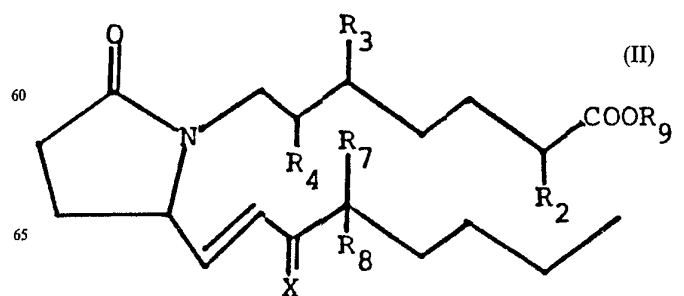


dans laquelle R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, qui sont identiques ou différents, représentent chacun de l'hydrogène ou un groupe méthyle; R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, lorsqu'ils sont différents, représentent chacun de l'hydrogène ou un groupement alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, linéaire ou ramifié, ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, lorsqu'ils sont identiques, représentent chacun de l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, et X est un groupement



où R<sub>5</sub> représente de l'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle et R<sub>6</sub> est un groupe méthyle ou éthyle, à condition que, lorsque R<sub>7</sub>=R<sub>8</sub>=H, R<sub>5</sub>=-CH<sub>3</sub> ou -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, et à l'exclusion du composé (I) où R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>7</sub>=R<sub>8</sub>=H et

R<sub>5</sub>=-CH<sub>3</sub>, caractérisé en ce qu'on saponifie, dans un milieu alcoolique, au moyen d'un hydroxyde de métal alcalin, un ester de formule



dans laquelle R<sub>2</sub> à R<sub>8</sub> et X ont la signification donnée ci-dessus et

R<sub>9</sub> représente un groupement alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié, puis on hydrolyse, au moyen d'un acide fort, le sel de métal alcalin du composé de formule (I) ainsi formé.

L'invention fournit d'autres procédés de transformation ultérieure des composés de formule I. Sont préférés parmi tous ces composés de formule I ceux dans lesquels R<sub>1</sub> représente hydrogène, méthyle ou éthyle, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun hydrogène ou méthyle, R<sub>5</sub> représente hydrogène, méthyle ou éthyle, R<sub>6</sub> représente méthyle, éthyle ou acétyle et R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, lorsqu'ils sont différents, représentent chacun hydrogène ou un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 7 atomes de carbone ou R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, lorsqu'ils sont identiques, représentent chacun hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ayant de 1 à 3 atomes de carbone, à condition qu'au moins un des groupements R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représente méthyle.

Les dérivés de prostaglandine de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> représente hydrogène, méthyle ou éthyle, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun hydrogène ou méthyle, R<sub>5</sub> représente hydrogène méthyle ou éthyle, R<sub>6</sub> représente méthyle ou acétyle et R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, qui sont identiques, représentent chacun hydrogène ou méthyle à condition que:

- lorsque R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent simultanément hydrogène, R<sub>5</sub> est méthyle ou éthyle,
  - lorsque R<sub>5</sub> représente méthyle et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent simultanément hydrogène, R<sub>1</sub> est alors éthyle,
  - lorsque R<sub>6</sub> représente méthyle et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent simultanément hydrogène, R<sub>1</sub> est alors méthyle,
- sont particulièrement préférés par leurs propriétés pharmacologiques étonnantes.

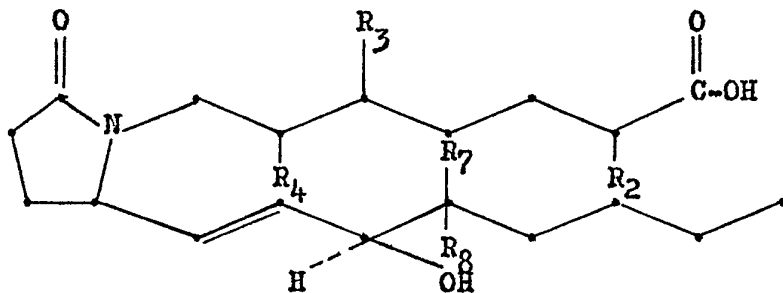
Les composés suivants constituent des exemples de cette série:

DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (hydroxy-3' méthyl-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-aza-8 déoxy-11 méthyl-15 PGE<sub>1</sub>.

DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (hydroxy-3' éthyl-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester éthylique de la DL-aza-8-déoxy-11 éthyl-15 PGE<sub>1</sub>.

DL- $\omega$ -carboxyhexyl-1 (hydroxy-3' éthyl-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-aza-8 déoxy-11 éthyl-15 PGE<sub>1</sub>.

DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (acétoxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester éthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 O-acétyl-15 PGE<sub>1</sub>.



(III)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la même signification que dans la formule I, avec une solution aqueuse d'acide acétique, ce qui fournit le composé désiré de formule I.

Les esters de formule I peuvent être obtenus de différentes

DL- $\omega$ -carboxyhexyl-1 (acétoxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-aza-8 déoxy-11 O-acétyl-15 PGE<sub>1</sub>.

DL- $\omega$ -carbométhoxyhexyl-1 (méthoxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester méthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 O-méthyl-15 PGE<sub>1</sub>.

DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (diméthyl-4',4' hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester éthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 diméthyl-16,16 PGE<sub>1</sub>.

DL- $\omega$ -carboxyhexyl-1 (diméthyl-4',4' hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-aza-8 déoxy-11 diméthyl-16,16 PGE<sub>1</sub>.

DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester éthylique de la DL-méthyl-2 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

DL-(carboxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-méthyl-2 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

DL-(carboéthoxy-6' méthyl-2' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester éthylique de la DL-méthyl-6 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

DL-(carboxy-6' méthyl-2' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-méthyl-6 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

DL-(carboéthoxy-6' méthyl-3' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester éthylique de la DL-méthyl-5 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

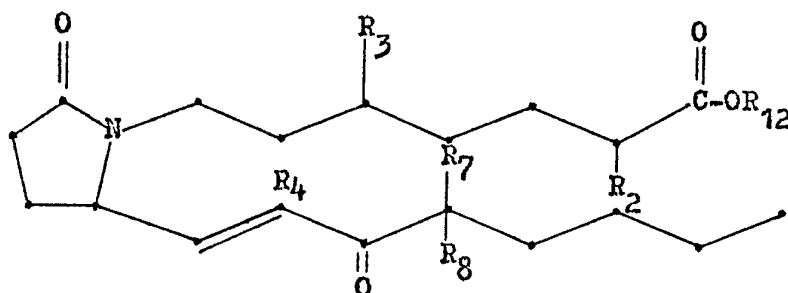
DL-(carboxy-6' méthyl-3' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-méthyl-5 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

Les composés de formule I possèdent des centres d'isomérisation et peuvent donc être produits sous forme d'isomères optiques, d'isomères de position ou de mélanges de ces isomères.

Si on le désire, on peut séparer ces isomères de leur mélange aux étapes appropriées de la préparation de ces mélanges par des méthodes connues en soi pour obtenir les isomères individuels désirés.

La préparation de ces isomères, ainsi que des mélanges de ces isomères, fait également partie de la présente invention.

Le composé de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> représente hydrogène, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la signification citée et R représente le groupement B dans lequel R<sub>6</sub> représente acétyle, peut être obtenu en chauffant au reflux un acide de formule générale:



(IV)

façons eu égard à leur structure chimique. Ainsi, les esters de formule I, dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la signification citée ci-dessus, R<sub>1</sub> représente méthyle ou éthyle, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la signification donnée, peuvent être obtenus à partir d'un dérivé de pyrrolidinone de formule générale:

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  et  $R_8$  ont la même signification que dans la formule I et  $R_{12}$  représente méthyle ou éthyle:

a) Lorsque  $R_5$  représente hydrogène, par réduction au moyen d'un agent réducteur approprié, par exemple le borohydrure de sodium dans un milieu inerte, par exemple le diméthoxyéthane.

La réduction en question peut être effectuée à une température comprise entre 0 et  $+5^\circ\text{C}$ , de préférence à  $0^\circ\text{C}$ .

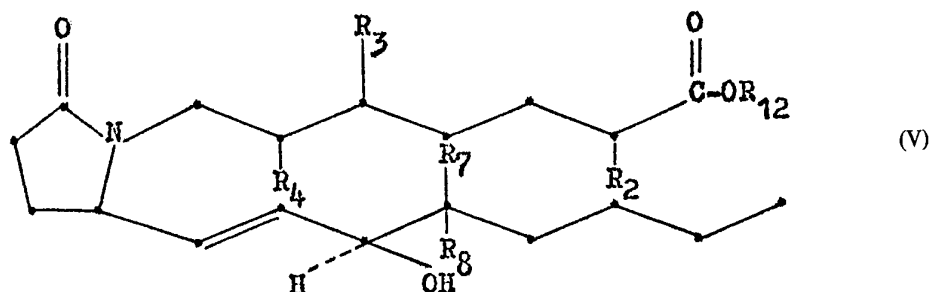
b) Lorsque  $R_5$  représente méthyle ou éthyle, par traitement dans un éther anhydre, tel que par exemple l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane, avec le bromure ou l'iodure de méthyl- ou d'éthylmagnésium, suivi de l'hydrolyse du complexe formé au moyen, par exemple, d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium pour obtenir l'ester requis de formule I.

On effectuera le traitement de la cétone en question de formule IV à une température comprise entre  $-15$  et  $0^\circ\text{C}$ , de préférence à  $0^\circ\text{C}$ , pour obtenir l'ester désiré de formule I dans laquelle  $R_5$  représente méthyle et à une température comprise entre  $-15$  et  $-5^\circ\text{C}$ , de préférence à  $-5^\circ\text{C}$ , pour obtenir l'ester désiré de formule I dans laquelle  $R_5$  représente éthyle.

Les esters de formule I dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont la signification citée,  $R_1$  représente méthyle ou éthyle et R représente le groupement B dans lequel  $R_7$  et  $R_8$  ont la signification donnée, peuvent être préparés comme suit:

c) Lorsque  $R_6$  représente méthyle ou éthyle par réaction, à température ambiante et dans un éther anhydre, tel que, par exemple, l'éther éthylique anhydre, d'un acide de formule générale III ci-dessus, avec l'iodure de méthyle ou d'éthyle en présence d'un hydrure de métal alcalin tel que, par exemple, l'hydrure de sodium pour obtenir l'ester de formule I, dans laquelle  $R_1$  et  $R_6$  sont identiques, lequel, si on le désire, peut être saponifié au moyen d'un hydroxyde de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de sodium, pour obtenir l'acide correspondant qui est, par la suite, réestérifié avec de l'éthanol ou du méthanol en milieu acide, par exemple l'acide sulfurique, pour obtenir l'ester désiré dans lequel  $R_1$  et  $R_6$  sont différents.

d) Lorsque  $R_6$  représente acétyle, par réaction, dans un solvant approprié, tel que, par exemple, la pyridine ou le chlorure de méthylène et à température ambiante, d'un ester de formule générale:



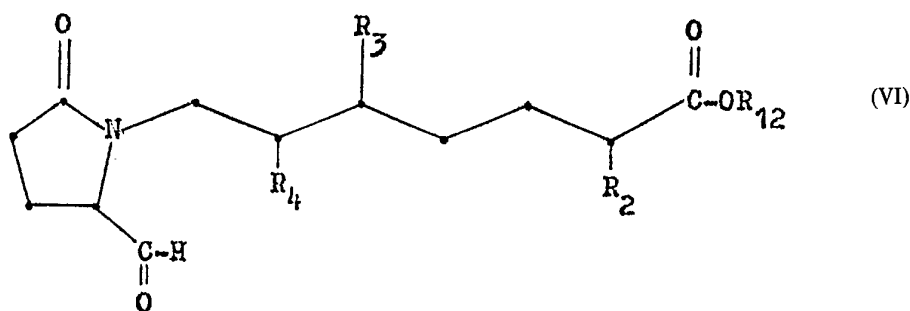
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  et  $R_8$  ont la même signification que dans la formule I et  $R_{12}$  représente méthyle ou éthyle, avec du chlorure d'acétyle ou de l'anhydride acétique, ce qui fournit l'ester désiré de formule I.

D'une autre manière, les esters de formule I peuvent être obtenus en estérifiant dans un milieu inerte, tel que, par exemple, le chlorure de méthylène et à température ambiante, un acide de formule générale III avec soit le diazométhane soit le diazoéthane, ce qui fournit l'ester méthylique ou éthylique désiré.

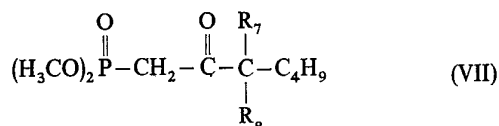
Parmi les composés de départ représentés par la formule II, ceux dans lesquels  $R_9$  représente méthyle ou éthyle sont également

des composés compris dans la formule I pour lesquels un procédé de préparation est décrit ci-dessus. Les autres esters de formule II peuvent être tous préparés selon la méthode décrite précédemment pour la préparation des esters méthyliques et éthyliques de chacune des formules I et II.

Les composés de départ correspondant aux formules III et V sont des produits compris dans la formule I pour lesquels un procédé de préparation est décrit ci-dessus. En ce qui concerne les composés de formule IV, ceux-ci peuvent être préparés en soumettant un dérivé de carboxaldéhyde-5 pyrrolidinone-2 de formule:



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont la même signification que dans la formule I et  $R_{12}$  a la même signification que dans la formule IV, à une réaction de Wittig avec un dérivé d'oxo-2 n-heptylphosphonate de diméthyle de formule:



dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  ont la même signification que dans la formule I de façon à obtenir la cétone correspondante.

Les composés de formule VI dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun hydrogène sont des composés connus ayant été décrits, de même que leur procédé de préparation, dans le brevet français N° 2304340. Les autres composés de formule VI peuvent être préparés selon la méthode indiquée dans ledit brevet français.

En ce qui concerne les composés phosphorés de formule VII, ceux-ci peuvent être obtenus en faisant réagir d'abord un dérivé approprié d'hexanoate d'éthyle avec le méthylphosphonate de diméthyle en présence de butyllithium.

Les dérivés d'hexanoate d'éthyle en question sont soit des composés connus, soit des composés pouvant être préparés par des méthodes connues.

On a trouvé que les composés préparés par le procédé de l'invention possèdent de remarquables propriétés pharmacologiques. La plupart de ces propriétés sont caractéristiques des prostaglandines naturelles en général et de la prostaglandine E<sub>1</sub> ou PGE<sub>1</sub> en particulier.

Des essais effectués avec les composés selon l'invention ont permis de montrer que ceux-ci présentent notamment une action contracturante des muscles lisses intestinaux et utérins, un effet hypotenseur et vasodilatateur ainsi qu'une action inhibitrice de la sécrétion gastrique et de l'agrégation plaquettaire.

En outre, on a trouvé que les composés de formule I présentent, en plus de leurs autres propriétés, une activité bronchodilatatrice capable d'être utilisée particulièrement dans le traitement de l'asthme et des états pathologiques affectant l'appareil respiratoire.

Depuis quelques années, les prostaglandines suscitent un intérêt tout particulier sur le plan pharmacologique et thérapeutique.

Il s'agit, en fait, de composés naturels très largement répartis dans les tissus des mammifères et dont plusieurs d'entre eux ont pu être isolés des liquides séminaux humains.

Les prostaglandines présentent un large spectre d'activité qui semble résulter de leur influence sur la synthèse de l'acide adénosinomonophosphorique cyclique (AMP cyclique). Suivant leur configuration chimique, elles possèdent diverses actions pharmacologiques telles que des activités hypertensive, hypotensive, antiulcérogène ou encore une action stimulante ou relaxante des muscles lisses suivant le territoire intéressé, lesquelles se manifestent à des doses très voisines.

Ce manque de spécificité des prostaglandines naturelles est d'ailleurs responsable de la plupart des effets secondaires qu'elles peuvent présenter.

Parmi les prostaglandines naturelles, la prostaglandine E<sub>1</sub> citée précédemment ou PGE<sub>1</sub> semble être une des plus actives, comme cela a été montré dans « Chimie Thérapeutique », 1, 34 (1969). La PGE<sub>1</sub> est capable, par exemple, de stimuler la musculature lisse intestinale et utérine, de provoquer de la vasodilatation, de la bronchodilatation, de réduire la sécrétion gastrique et d'inhiber l'agrégation plaquettaire à des doses infinitésimales, de l'ordre de 1 ng.

Seulement, la PGE<sub>1</sub> présente certains inconvénients inhérents aux prostaglandines naturelles, suite à son manque de spécificité. Par exemple, la PGE<sub>1</sub>, par son action spasmogène sur le tractus digestif, produira certains effets secondaires se traduisant par des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Il est donc souhaitable de pouvoir disposer d'une prostaglandine synthétique présentant une plus grande spécificité d'action, éliminant de ce fait certains inconvénients de la PGE<sub>1</sub>, notamment ceux mentionnés ci-dessus.

Les composés selon l'invention répondent à cet objectif. En effet, des essais pharmacologiques pratiqués avec ces composés en comparaison avec la PGE<sub>1</sub> ont montré que les composés de formule I, tout comme la PGE<sub>1</sub>, contractent les muscles lisses intestinaux et utérins, dilatent les vaisseaux sanguins ainsi que les bronches, diminuent la pression artérielle et inhibent la sécrétion gastrique.

Cependant, les composés selon l'invention agissent de façon beaucoup plus spécifique que la PGE<sub>1</sub> au niveau bronchique et sont généralement plus actifs que la PGE<sub>1</sub> comme agents bronchodilatateurs.

Les composés selon l'invention sont donc susceptibles d'utilisation en thérapeutique dans le traitement d'états pathologiques affectant l'appareil respiratoire et notamment l'asthme, sans craindre l'apparition des effets secondaires cités précédemment pour la PGE<sub>1</sub>.

On connaît déjà des dérivés de la prostaglandine E<sub>1</sub> comportant un atome d'azote en position 8.

On a décrit dans le brevet français N° 2304340 la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub> et des esters de ce composé, lesquels sont présen-

tés comme possédant une action contracturante des muscles lisses intestinaux et utérins, un effet vasodilatateur ainsi qu'une action inhibitrice de la sécrétion gastrique. En outre, on a trouvé que la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>, et des esters de ce composé, possèdent une activité bronchodilatatrice beaucoup plus spécifique que celle de la PGE<sub>1</sub>.

Cependant, on a découvert, de façon surprenante, que les composés selon l'invention sont généralement plus actifs que la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

En outre, on a également trouvé que l'action bronchodilatatrice des composés selon l'invention est encore plus spécifique que celle de la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

En conséquence, lors de leur utilisation thérapeutique dans le traitement d'états pathologiques affectant l'appareil respiratoire, les composés selon l'invention seront susceptibles de présenter moins d'effets secondaires indésirables que la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

Indépendamment de leur aspect pharmacologique, les dérivés selon l'invention présentent en outre certains avantages sur la PGE<sub>1</sub>, notamment au niveau de leur préparation.

La PGE<sub>1</sub>, étant un produit naturel, peut être obtenue, par exemple, par extraction à partir de matériaux naturels, notamment à partir de glandes vésiculaires de mouton, de poumon de porc ou encore du plasma séminal humain. Il est évident que de telles sources d'approvisionnement ne permettront d'obtenir ce produit qu'en quantités limitées et au départ d'un appareillage coûteux, ce qui aura pour effet d'augmenter le prix de revient dans de fortes proportions.

D'autre part, la synthèse chimique d'un tel composé comportant plusieurs centres d'asymétrie ne se réalisera pas sans d'énormes difficultés.

Ces inconvénients auront pour effet de multiplier les étapes de préparation se traduisant au niveau industriel par une diminution immanquable du rendement avec une augmentation parallèle du prix de revient.

La synthèse des composés de formule I selon l'invention pallie ces inconvénients. En effet, leur structure chimique plus simple permet, par exemple, d'éliminer l'asymétrie au niveau des carbones 8 et 11 de la PGE<sub>1</sub>, simplifiant de cette façon le processus de synthèse chimique.

D'autre part, les produits de départ nécessaires à l'élaboration des produits selon l'invention pouvant être obtenus facilement, il s'ensuit qu'il sera possible de préparer ces composés selon l'invention en quantités beaucoup plus importantes qu'au départ, par exemple, de tissus naturels.

Ces précieux avantages obtenus au niveau de la préparation des composés selon l'invention contribueront à les faire préférer notamment à la PGE<sub>1</sub>.

On trouvera ci-dessous les résultats d'un certain nombre de tests pharmacologiques pratiqués avec les composés suivants selon l'invention :

DL-aza-8 déoxy-11 diméthyl-16,16 PGE<sub>1</sub> (composé 1)

DL-aza-8 déoxy-11 éthyl-15 PGE<sub>1</sub> (composé 2)

DL-aza-8 déoxy-11 O-acétyl-15 PGE<sub>1</sub> (composé 3)

Ester éthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 méthyl-15 PGE<sub>1</sub> (composé 4)

DL-méthyl-2 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub> (composé 5).

Ces tests pharmacologiques, pratiqués en comparaison avec la PGE<sub>1</sub> et la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>, montrent la spécificité d'action importante des composés de formule I au niveau bronchique.

Dans chacun de ces essais, le composé étudié a été utilisé sous forme de solutions éthanoliques diluées dans l'eau distillée.

I. Action spasmogène sur l'intestin ou l'utérus isolé.

On a utilisé, à cet effet, la technique de Magnus [« Arch. Ges. Physiol. », 102, 123 (1904)].

On a trouvé que, sur l'iléon de cobaye, les composés 1, 2, 3, 4 et 5 selon l'invention ne produisent aucun spasme à la dose de  $10^{-3}$  g/ml de bain alors que, dans le cas de la PGE<sub>1</sub> et de la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>, une dose respective de  $10^{-6}$  g/ml et  $5 \times 10^{-3}$  g/ml est suffisante pour obtenir des spasmes de même intensité.

Cela signifie que les propriétés spasmogènes des composés selon l'invention sont extrêmement faibles et sont au moins mille fois plus faibles que celles de la PGE<sub>1</sub> et au moins cinq fois plus faibles que celles de la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

Sur l'utérus de ratte, dont on a bloqué au préalable le cycle œstral au moyen de stilbœstrol, on a trouvé que la PGE<sub>1</sub> contracte cet organe de façon intense et régulière à la dose de  $0,3 \times 10^{-5}$  g/ml, alors qu'il faut introduire dans le bain une dose 200 fois plus élevée, soit  $0,6 \times 10^{-3}$  g/ml de DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub> pour obtenir un spasme équivalent.

Par contre, les composés 1, 3, 4 et 5 sont totalement inactifs à la dose de  $10^{-3}$  g/ml comme agents spasmogènes.

## II. Action cardiovasculaire.

On a étudié de façon classique, sur chiens, l'effet de différentes doses des composés selon l'invention, de la PGE<sub>1</sub> et de la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub> sur la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique et la fréquence cardiaque.

Par voie intraveineuse, à la dose de 0,5 à 1 µg/kg, la PGE<sub>1</sub> entraîne immédiatement une hypotension artérielle systémique portant à la fois sur les pressions systolique et diastolique.

La pression moyenne est réduite, selon l'animal, de 5 à 21% de sa valeur initiale alors qu'une tachycardie sinusale modérée apparaît.

La DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>, quant à elle, lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse et à des doses comprises entre 5 et 50 µg/kg, produit les mêmes effets que la PGE<sub>1</sub> sur le système cardiovasculaire.

En ce qui concerne les composés selon l'invention, on a observé qu'aucun effet inhibiteur de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle n'apparaît à des doses inférieures à 100 µg/kg de composé 1, 50 µg/kg de composé 2, 300 µg/kg de composé 3 et 200 µg/kg de composé 5.

Administrée dans l'artère fémorale du chien à la dose de 0,01 µg/kg, la PGE<sub>1</sub> augmente le débit artériel de +173%, alors que 1 µg/kg de DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub> provoque une variation de +115% du débit initial.

En ce qui concerne les composés selon l'invention, on n'a observé aucune variation du débit artériel après l'administration par la même voie de 50 γ/kg de composé 1, 100 γ/kg de composé 2, 50 γ/kg de composé 3 et 100 γ/kg de composé 5.

A des doses de 100 γ/kg de composé 1, 300 γ/kg de composé 2, 100 γ/kg de composé 3 et 100 γ/kg de composé 5, on a enregistré une légère variation du débit artériel sans aucune signification statistique.

Ces résultats montrent que les composés selon l'invention sont beaucoup moins actifs sur le système cardiovasculaire que la PGE<sub>1</sub> et la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

## III. Activité bronchodilatatrice chez le cobaye.

On a utilisé, à cet effet, la technique de Konzett & Rossler (« Arch. Exp. Path. Pharmacol. », 1940, 195, 71-74), l'agent spasmogène étant l'acétylcholine.

Les résultats obtenus avec les composés selon l'invention en comparaison avec la PGE<sub>1</sub> et la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub> sont consignés dans le tableau.

Les pourcentages de réduction du bronchospasme sont calculés à différents temps après l'administration intraveineuse de 10 µg/kg du composé à étudier.

(Tableau en tête de la colonne suivante)

Ces résultats montrent que les composés selon l'invention sont plus actifs que la PGE<sub>1</sub> et généralement plus actifs que la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

Tableau

Composé	% de réduction du bronchospasme après
	5 mn
Composé 1	51
Composé 3	51
Composé 4	54
DL-aza-8 déoxy-11 PGE <sub>1</sub>	43
PGE <sub>1</sub>	37
	10 mn
Composé 2	28
Composé 3	34
Composé 4	21
DL-aza-8 déoxy-11 PGE <sub>1</sub>	28
PGE <sub>1</sub>	6
	15 mn
Composé 2	5
Composé 3	6
Composé 4	6
DL-aza-8 déoxy-11 PGE <sub>1</sub>	0
PGE <sub>1</sub>	0

En outre, il apparaît, d'après l'ensemble des résultats pharmacologiques, que l'action bronchodilatatrice des composés selon l'invention est plus spécifique que celle de la PGE<sub>1</sub> et de la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

On notera, par ailleurs, que les composés selon l'invention sont encore actifs comme agents bronchodilatateurs après que la PGE<sub>1</sub> et la DL-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub> ont cessé d'exercer leur effet.

Des compositions thérapeutiques contenant un ou plusieurs composés selon l'invention peuvent être présentées sous toute forme convenant à leur administration en thérapie humaine ou vétérinaire. Pour ce qui concerne l'unité d'administration, elle peut prendre la forme, par exemple, d'une granule pour l'administration perlinguale, d'une pilule, d'une poudre, d'une capsule, d'un sirop pour l'administration orale, d'une suspension pour l'administration orale ou par aérosol, d'un suppositoire pour l'administration rectale, d'une crème ou d'un onguent pour l'administration topique ou d'une solution stérile ou d'une suspension pour l'administration parentérale.

Suivant la voie d'administration choisie, les compositions thérapeutiques en question seront préparées en mettant en association au moins un composé de l'invention avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être constitué, par exemple, d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes: eau distillée, éthanol, talc, stéarate de magnésium, amidons, beurre de cacao, etc.

La gamme de substance activée utilisée peut varier, par exemple, de 0,5 µg à 3000 µg/j à raison de 1 à 60 inhalations d'aérosol pour le traitement de l'asthme et des autres affections des voies respiratoires.

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés selon l'invention et d'une composition thérapeutique.

Dans ces exemples, les résultats analytiques obtenus à partir de spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) comportent les abréviations suivantes qui signifient:

— δ ou déplacement chimique signifie la différence entre les forces de champs auxquelles des signaux sont obtenus pour des noyaux du même type, comme le proton, mais situés dans un environnement moléculaire différent,

— ppm = part par million,

— CDCl<sub>3</sub> = chloroforme deutéré utilisé comme référence et comme solvant.

Les exemples 1, 2, 6, 8 se rapportent à la préparation des composés de départ.

*Exemple 1:*

*Préparation de la DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (hydroxy-3' méthyl-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester éthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 méthyl-15 PGE<sub>1</sub>.*

On prépare d'abord une solution d'iodure de méthylmagnésium à partir de 0,213 g (0,0015 mol) d'iodure de méthyle, 10 ml d'éther éthylique anhydre et 0,036 g (environ 0,0015 mol) de magnésium en tournures. On refroidit ce mélange à 0°C, puis on ajoute 0,365 g (0,001 mol) de DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (oxo-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 dissous dans 10 ml d'éther éthylique anhydre. On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 4 h, puis on ajoute 5 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. On agite le mélange à température ambiante pendant 30 mn, puis on l'extrait avec 50 ml d'éther. On sèche la phase organique, puis on la concentre sous vide.

De cette manière, on obtient 0,500 g d'ester éthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 méthyl-15 PGE<sub>1</sub> sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rendement: 78%.

Rf=0,62 et 0,66.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): OH à 3440 cm<sup>-1</sup>; CO (ester) à 1730 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1680 cm<sup>-1</sup>; CH=CH à 1635 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =0,9 ppm (CH<sub>3</sub>); 1,25 ppm (CH<sub>3</sub> en position 15); 1,3 ppm (CH<sub>3</sub> ester); 2,7 ppm (OH); 4,1 ppm (CH<sub>2</sub> ester); 6 à 7 ppm (H>C=C>H).

*Exemple 2:*

*Préparation de la DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (hydroxy-3' éthyl-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester éthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 éthyl-15 PGE<sub>1</sub>.*

On refroidit, à -5°C, une solution de 0,163 g (0,0015 mol) de bromure d'éthyle et 0,036 g (0,0015 mol) de magnésium en tournures dans 10 ml d'éther anhydre et on la traite, à cette température, pendant 4 h par 0,365 g de DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (oxo-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 dissous dans 10 ml d'éther sec. On ajoute à ce milieu réactionnel 5 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, on abandonne le mélange pendant 30 mn, puis on l'extrait avec de l'éther. On lave la phase organique avec 50 ml d'eau, on la sèche, puis on la concentre.

De cette manière, on obtient l'ester éthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 éthyl-15 PGE<sub>1</sub> avec un rendement de 64%.

Rf=0,20 et 0,41.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): OH à 3440 cm<sup>-1</sup>; CO (ester) à 1720 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1675 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =0,9 ppm (CH<sub>3</sub> en position 15 et CH<sub>3</sub> en position 20); 4,15 ppm (CH<sub>2</sub>-O-C); 5,6 ppm (CH=CH).

*Exemple 3:*

*Préparation de la DL- $\omega$ -carboxyhexyl-1 (hydroxy-3' éthyl-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-aza-8 déoxy-11 éthyl-15 PGE<sub>1</sub>.*

On traite, à température ordinaire pendant 12 h, une solution de 0,200 g (environ 0,0005 mol) de DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (hydroxy-3' éthyl-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 dans 15 ml de méthanol avec 10 ml d'hydroxyde de sodium 0,5N. On extrait alors le milieu réactionnel avec du chlorure de méthylène et on acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 1N, puis on l'extrait avec du chlorure de méthylène.

On sèche, puis on concentre la fraction organique.

De cette manière, on obtient 0,120 g de DL-aza-8 déoxy-11 éthyl-15 PGE<sub>1</sub> sous la forme d'un gel incolore.

Rendement: 65%.

Rf=0,11 et 0,13.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): OH et COOH à 2500-3500 cm<sup>-1</sup>; CO (acide) à 1710 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1660 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =0,85 ppm (CH<sub>3</sub> en position 15 et CH<sub>3</sub> en position 20); 4,45 ppm (OH et COOH); 5,6 ppm (CH=CH).

*Exemple 4:*

*Préparation de la DL- $\omega$ -carboxyhexyl-1 (acétoxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-aza-8 déoxy-11 O-acétyl-15 PGE<sub>1</sub>.*

On chauffe, au reflux pendant 24 h, un mélange de 0,169 g (0,0005 mol) de DL- $\omega$ -carboxyhexyl-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2, 10 ml d'acide acétique et 10 ml d'eau distillée. On élimine l'eau et l'acide acétique sous vide en présence de benzène. On répète cette opération plusieurs fois, puis on lave plusieurs fois le résidu avec de l'hexane et on élimine, sous vide, les traces d'hexane.

De cette manière, on obtient 0,150 g de DL-aza-8 déoxy-11 O-acétyl-15 PGE<sub>1</sub>.

Rendement: 63%.

Rf=0,22.

Spectre IR (film): CH<sub>3</sub>COO à 1250 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1670 cm<sup>-1</sup>; CO (acide) à 1715 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =2,0 ppm (CH<sub>3</sub>CO); 5,6 ppm (CH=CH); 7,4 ppm (COOH).

*Exemple 5:*

*Préparation de la DL- $\omega$ -carbométhoxyhexyl-1 (méthoxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester méthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 O-méthyl-15 PGE<sub>1</sub>.*

A une suspension de 0,050 g d'hydrure de sodium, préalablement lavé avec de l'hexane, dans 10 ml d'éther anhydre, on ajoute 0,169 g (environ 0,0005 mol) de DL- $\omega$ -carboxyhexyl-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 dissous dans 20 ml d'éther anhydre. On agite le milieu réactionnel pendant 1 h, puis on ajoute, à 0°C, 1 ml d'iodure de méthyle dissous dans 5 ml d'éther anhydre. On agite le mélange à température ambiante pendant 12 h et on ajoute alors 50 ml d'éther. On lave la solution étherée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, on la sèche et on élimine le solvant.

De cette manière, on obtient 0,040 g d'ester méthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 O-méthyl-15 PGE<sub>1</sub> sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rf=0,66.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): disparition des bandes OH; CO (ester) à 1730 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1675 cm<sup>-1</sup>.

*Exemple 6:*

*Préparation de la DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (diméthyl-4',4' hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester éthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 diméthyl-16,16 PGE<sub>1</sub>.*

A. Oxo-2 diméthyl-3,3 n-heptylphosphonate de diméthyle.

a) Acide diméthyl-2,2 hexanoïque.

Dans un ballon de 2 l à trois tubulures équipé d'une ampoule d'introduction, d'un réfrigérant muni d'une garde à chlorure de calcium, d'un thermomètre pour basse température et d'un agitateur mécanique, on introduit 650 ml de tétrahydrofurane anhydre et 101 g (1 mol) de diisopropylamine préalablement séchée pendant 48 h sur hydrure de calcium. On commence l'agitation et on refroidit le mélange à -20°C. Pendant 1 h, on ajoute, goutte à goutte et sous atmosphère d'azote, 400 ml (1 mol) d'une solution à 16% de butyllithium dans l'hexane. On maintient la température du mélange de -10 à -12°C et on introduit, durant une période de 20 mn, 44 g (0,5 mol) d'acide isobutyrique fraîchement distillé. La température du milieu réactionnel s'élève graduellement jusqu'à atteindre 5°C à la fin de l'opération d'addition.



On augmente progressivement la température en chauffant jusqu'à 50°C et on maintient celle-ci durant 2 h. On refroidit le mélange à 0°C et on ajoute, durant une période de 20 mn, 68,5 g (0,5 mol) de bromure de butyle redistillé et séché sur un tamis de 4 Å. On agite le milieu réactionnel pendant 2 h tout en le laissant revenir à la température ambiante. On abandonne le mélange à température ambiante pendant 12 h, puis on le concentre sous vide. On reprend, dans 300 ml d'eau distillée et 100 ml d'hexane, le résidu ainsi obtenu. On agite ce mélange pendant 10 mn, puis on lave une fois la fraction aqueuse avec 100 ml d'éther et on l'acidifie avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 50%.

On extrait la phase aqueuse avec de l'éther et on lave une fois la solution étherée avec 50 ml d'eau distillée. On la sèche, on la concentre, puis on la distille sous pression réduite.

De cette manière, on obtient 49,7 g d'acide diméthyl-2,2 hexanoïque sous la forme d'un liquide incolore.

Rendement: 64%.

Spectre IR (film): OH à 2500-3500  $\text{cm}^{-1}$ ; CO à 1700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{CH}_3$  à 1375  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,9$  ppm ( $\text{CH}_3 - \text{PH}_2$ ); 1,1 ppm ( $\text{CH}_3 - \text{C}$ ); 1 à 1,7 ppm ( $\text{CH}_2$ ); 11,5 ppm (OH).

b) *Diméthyl-2,2 hexanoate d'éthyle.*

On chauffe à reflux, avec un système Dean-Stark pendant 72 h, un mélange de 20,16 g (0,14 mol) d'acide diméthyl-2,2 hexanoïque, 90 ml d'éthanol absolu, 40 ml de benzène sec et 0,5 ml d'acide sulfurique concentré. On élimine les solvants sous vide et on reprend le résidu avec du chlorure de méthylène. On lave cette phase organique avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau distillée jusqu'à neutralité. On sèche la fraction organique et on la concentre.

De cette manière, on obtient 17,8 g de diméthyl-2,2 hexanoate d'éthyle sous la forme d'un liquide jaune pâle, homogène en chromatographie sur couche mince.

Rendement: 74%.

Spectre IR (film): CO (ester) à 1730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{CH}_3$  à 1375  $\text{cm}^{-1}$ .

c) *Oxo-2 diméthyl-3,3 n-heptylphosphonate de diméthyle.*

Sous agitation et atmosphère d'azote, on ajoute 100 ml d'une solution de butyllithium dans de l'éther anhydre, goutte à goutte, à une solution de 24,8 g de méthylphosphonate de diméthyle dans 160 ml de tétrahydrofurane anhydre.

On maintient la température du milieu réactionnel entre -50 et -60°C. 10 mn plus tard, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 13,76 g (0,08 mol) de diméthyl-2,2 hexanoate d'éthyle dans 60 ml de tétrahydrofurane anhydre en prenant soin de maintenir la température entre -65 et -70°C. On agite le mélange pendant 4 h à la même température puis à 0°C pendant 12 h. Après acidification avec 10 ml d'acide acétique et concentration sous vide, on extrait le mélange avec de l'éther. On lave la solution étherée plusieurs fois avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre.

De cette manière, on obtient 22,5 g d'oxo-3 diméthyl-3,3 n-heptylphosphonate de diméthyle brut sous la forme d'un liquide jaune et 12,2 g de produit pur incolore.

PE: 69-70°C (15 mm Hg).

Rendement: 61%.

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,9$  ppm ( $\text{CH}_3$  butyle); 1,15 ppm ( $\text{CH}_3 - \text{C}$ ); 1 à 1,6 ppm ( $\text{CH}_2$ ); 3,15 ppm ( $\text{CO} - \text{CH}_2 - \text{P}$ ); 3,8 ppm ( $\text{OCH}_3$ ).

B. *DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (diméthyl-4',4' oxo-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.*

Sous atmosphère d'azote et à température ambiante, on ajoute une solution de 5 g (0,02 mol) d'oxo-2 diméthyl-3,3 n-heptylphosphonate de diméthyle dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre, goutte à goutte, à une suspension de 0,192 g d'hydrure de sodium dans 60 ml de tétrahydrofurane anhydre. Lorsque la solution est limpide, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 5,38 g

(0,02 mol) de DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 carboxaldéhyde-5 pyrrolidinone-2 dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre. On maintient l'agitation durant 4 h à 30°C, puis on acidifie le milieu réactionnel avec de l'acide acétique et on concentre sous pression réduite. On reprend ce résidu dans du chlorure de méthylène, on lave la phase organique avec 100 ml d'eau, puis on sèche. On évapore le solvant et on purifie la cétone éthylénique par chromatographie sur plaques de gel de silice (Merck, F.254) en utilisant un mélange 20/80 d'acétone/chlorure de méthylène comme éluant (Rf = 0,77).

De cette manière, on obtient 3,9 g de DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (diméthyl-4',4' oxo-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 sous la forme d'une huile jaune, homogène en chromatographie sur couche mince.

Rendement: 54%.

Spectre IR: CO (ester) à 1735  $\text{cm}^{-1}$ ; CO (amide et en position 15) à 1695  $\text{cm}^{-1}$ ; C=C à 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,9$  ppm ( $\text{CH}_3$  butyle); 1,0 ppm ( $\text{CH}_3 - \text{C}$ ); 4,0 ppm ( $-\text{COOCH}_2$ ); 6,5 ppm ( $\text{CH} = \text{CH}$ ).

C. *Ester éthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 diméthyl-16,16 PGE<sub>1</sub>.*

A une solution de 0,293 g (0,001 mol) de DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (diméthyl-4',4' oxo-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 dans 10 ml de diméthoxyéthane anhydre, préalablement refroidie à 0°C, on ajoute 0,070 g de borohydrure de sodium, sous atmosphère d'azote et par petites portions.

On maintient l'agitation pendant 4 h à une température comprise entre 3 et 5°C, puis on ajoute 10 ml d'eau distillée suivis de 20 ml d'une solution à 2% d'acide tartrique. On extrait la solution avec du chlorure de méthylène et on élimine les traces de diméthoxyéthane par plusieurs lavages avec de l'eau. On sèche la solution de chlorure de méthylène et on la concentre.

De cette manière, on obtient 0,200 g d'ester éthylique de la DL-aza-8 déoxy-11 diméthyl-16,16 PGE<sub>1</sub> sous la forme d'un liquide jaune pâle, homogène en chromatographie sur couche mince.

Rendement: 67%.

Rf = 0,50.

Spectre IR (film): OH à 3420  $\text{cm}^{-1}$ ; CO (ester) à 1735  $\text{cm}^{-1}$ ; CO (amide + C=C) à 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,9$  ppm ( $\text{CH}_3$  butyle); 4,1 ppm ( $\text{CH}_2 - \text{OCO}$ ); 5,6 ppm ( $\text{CH} = \text{CH}$ ).

Exemple 7:

*Préparation de la DL- $\omega$ -carboxyhexyl-1 (diméthyl-4',4' hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-aza-8 déoxy-11 diméthyl-16,16 PGE<sub>1</sub>.*

A une solution de 0,147 g de DL- $\omega$ -carboéthoxyhexyl-1 (diméthyl-4',4' hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 dans 10 ml de méthanol, on ajoute, goutte à goutte à 0°C, 5 ml d'hydroxyde de sodium 0,5N. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 12 h, puis on ajoute 20 ml d'eau. On extrait le mélange avec du chlorure de méthylène, on acidifie la phase aqueuse avec 5 ml d'HCl N, puis on extrait avec du chlorure de méthylène. On lave cette dernière solution avec de l'eau saturée de chlorure de sodium, on la sèche et on élimine le solvant sous vide.

De cette manière, on obtient 0,100 g de DL-aza-8 déoxy-11 diméthyl-16,16 PGE<sub>1</sub> sous la forme d'un gel incolore, homogène en chromatographie sur couche mince.

Rendement: 75%.

Rf = 0,20.

Spectre IR (film): OH à 3340  $\text{cm}^{-1}$ ; COOH à 2000-3500  $\text{cm}^{-1}$ ; COOH à 1710  $\text{cm}^{-1}$ ; CO et C=C à 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,9$  ppm ( $\text{CH}_3$  butyle); 5,7 ppm ( $\text{CH} = \text{CH}$ ); 6,95 ppm (OH et COOH).

## Exemple 8:

Préparation de la DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou ester éthylique de la DL-méthyl-2-aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

## A. DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (tétrahydropyrannyl-2' oxyméthyl)-5 pyrrolidinone-2.

On chauffe au reflux durant 1 h un mélange de 10 g (0,05 mol) de (tétrahydropyrannyl-2' oxyméthyl)-5 pyrrolidinone-2, 2 g (environ 0,05 mol) d'amidure de sodium et 200 ml de toluène anhydre. A cette solution, on ajoute 13 g de bromo-7 méthyl-2 heptanoate d'éthyle dans 25 ml de toluène anhydre et on chauffe le mélange résultant durant 24 h au reflux. On laisse le milieu réactionnel retourner à température ambiante, puis on le verse dans 100 ml d'eau glacée.

On décante le mélange et on lave la phase organique une fois avec de l'eau saturée de chlorure de sodium. On extrait la phase aqueuse avec 50 ml de chlorure de méthylène et on lave, une fois, cette dernière solution avec de l'eau saturée de chlorure de sodium. On réunit les solutions de toluène et de chlorure de méthylène, on les sèche et on les concentre.

De cette manière, on obtient 15 g de DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (tétrahydropyrannyl-2' oxyméthyl)-5 pyrrolidinone-2 sous la forme d'une huile.

Rendement: 81%.

Rf = 0,50;

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,1 ppm (CH<sub>3</sub> - CH); 1,3 ppm (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>O); 4,15 ppm (-CH<sub>2</sub>O-); 4,6 ppm (O - CH - O).

Suivant le même procédé que celui décrit précédemment mais au départ des produits appropriés, on a préparé les composés ci-dessous:

## Composé

DL-(carboéthoxy-6' méthyl-2' hexyl)-1 (tétrahydropyrannyl-2' oxyméthyl)-5 pyrrolidinone-2.

Rf = 0,58.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): CO (ester) à 1720 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1665 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>); 1,25 ppm (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>-); 1,3 à 2,1 ppm (CH<sub>2</sub> - CH, 19 P); 3 à 4 ppm (CH<sub>2</sub> - OCH, 17 P); 4,15 ppm (CH<sub>2</sub>O); 4,65 ppm (CH - O).

DL-(carboéthoxy-6' méthyl-3' hexyl)-1 (tétrahydropyrannyl-2' oxyméthyl)-5 pyrrolidinone-2.

Rf = 0,5.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>); 1,25 ppm (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>-); 4,15 (CH<sub>2</sub>O - CO); 4,6 ppm (CH - O).

## B. DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 hydroxyméthyl-5 pyrrolidinone-2.

On agite, à température ambiante pendant 12 h, une solution de 12,3 g (0,033 mol) de DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (tétrahydropyrannyl-2' oxyméthyl)-5 pyrrolidinone-2, 50 ml d'éthanol et 50 ml de HCl 1N. On concentre, sous vide, le milieu réactionnel jusqu'à moitié de son volume, puis on l'extrait avec du chlorure de méthylène. On lave, avec de l'eau distillée, la solution ainsi obtenue, on la sèche et on la concentre.

De cette manière, on obtient 7,5 g de DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 hydroxyméthyl-5 pyrrolidinone-2 sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rendement: 79%.

Rf = 0,25.

Spectre IR (film): OH à 3400 cm<sup>-1</sup>; CO (ester) à 1730 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1670 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,1 ppm (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>); 1,2 ppm (CH<sub>3</sub> - CH-); 2,25 ppm (OH); 4,1 ppm (-CH<sub>2</sub>-O-CO).

Suivant le même procédé que celui décrit précédemment, mais au départ des produits appropriés, on a préparé les composés ci-après:

## Composé

DL-(carboéthoxy-6' méthyl-2' hexyl)-1 hydroxyméthyl-5 pyrrolidinone-2.

Rf = 0,25.

Spectre IR (film): OH à 3400 cm<sup>-1</sup>; CO (ester) à 1730 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1670 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>); 1,25 ppm (CH<sub>3</sub> - CH-); 2,25 (OH); 4,15 ppm (-CH<sub>2</sub>-O-CO).

## 10 DL-(carboéthoxy-6' méthyl-3' hexyl)-1 hydroxyméthyl-5 pyrrolidinone-2.

Rf = 0,24.

Rendement: 70%.

Spectre IR (film): OH à 3400 cm<sup>-1</sup>.

15 Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>); 1,25 ppm (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>-); 2,25 ppm (OH); 4,15 ppm (-CH<sub>2</sub>-O-CO).

## C. DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 carboxaldéhyde-5 pyrrolidinone-2.

A un mélange de 5,7 g (0,02 mol) de DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 hydroxyméthyl-5 pyrrolidinone-2, 12,4 g de dicyclohexylcarbodiimide, 60 ml de diméthylsulfoxyde anhydre et 120 ml de benzène anhydre, agité sous atmosphère d'azote et refroidi à 0°C, on ajoute, goutte à goutte, 1,06 ml d'acide dichloroacétique. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 12 h, puis on ajoute, par petites portions et à 0°C, 4,4 g d'acide oxalique. On maintient l'agitation pendant 30 mn, puis on filtre le mélange. On lave le précipité avec du benzène et on dilue le filtrat jusqu'à 300 ml avec du chloroforme. On lave la solution avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis plusieurs fois avec de l'eau distillée. Après séchage, on élimine les solvants sous vide et on reprend le résidu avec 50 ml d'éther. On abandonne la solution obtenue pendant 10 mn, on la filtre et on concentre le filtrat sous vide. On effectue trois fois ces dernières opérations en vue d'éliminer le précipité peu soluble dans l'éther.

35 De cette manière, on obtient 5 g de DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 carboxaldéhyde-5 pyrrolidinone-2.

Rf = 0,34.

Spectre IR (film): OH (énol faible) à 3300 cm<sup>-1</sup>; CO (ester) à 1735 cm<sup>-1</sup>; CO (amide et aldéhyde) à 1690 cm<sup>-1</sup>.

40 Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,1 ppm (CH<sub>3</sub> - CH-); 1,2 ppm (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>); 4,15 ppm (CH<sub>2</sub>O - CO); 9,6 ppm (CHO).

Suivant le même procédé que celui décrit précédemment, mais au départ des produits appropriés, on a préparé les composés ci-dessous:

## Composé

DL-(carboéthoxy-6' méthyl-2' hexyl)-1 carboxaldéhyde-5 pyrrolidinone-2.

Rf = 0,35.

50 Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>); 1,25 ppm (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>-); 4,15 ppm (CH<sub>2</sub>O - CO); 9,6 ppm (CHO).

DL-(carboéthoxy-6' méthyl-3' hexyl)-1 carboxaldéhyde-5 pyrrolidinone-2.

Rf = 0,35.

Rendement: 70%.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): OH (énol faible) à 3300 cm<sup>-1</sup>; CO (ester) à 1730 cm<sup>-1</sup>; CO (amide et aldéhyde) à 1670 cm<sup>-1</sup>.

60 Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>); 1,25 ppm (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>-); 4,15 ppm (CH<sub>2</sub>O - CO); 9,6 ppm (CHO).

## D. DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (oxo-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

On chauffe au reflux, pendant 12 h, un mélange de 2,83 g (0,01 mol) de DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 carboxaldéhyde-5 pyrrolidinone-2, 3,54 g de triphénylphosphoranylidèneheptanone-2, 60 ml de dioxane anhydre et 120 ml de benzène anhydre. On concentre le milieu réactionnel sous vide et on reprend l'huile résiduelle dans 20 ml d'éther. On filtre la solution,

on élimine le solvant et on purifie le résidu par chromatographie sur plaques de gel de silice.

De cette manière, on obtient la DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (oxo-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rendement: 63%.

Rf = 0,75.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>); 1,1 ppm (CH<sub>3</sub> - CH -); 1,2 ppm (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> - O); 4,1 ppm (CH<sub>2</sub> - O -); environ 5,9 à 6,7 ppm (CH = CH).

Suivant le même procédé que celui décrit précédemment, mais au départ des produits appropriés, on a préparé les composés ci-dessous:

#### Composé

DL-(carboéthoxy-6' méthyl-2' hexyl)-1 (oxo-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

Rf = 0,78.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>, 6 P); 1,75 ppm (CH<sub>3</sub> ester); 4,15 ppm (-CH<sub>2</sub> - O); 5,8 à 6,5 ppm (CH = CH).

DL-(carboéthoxy-6' méthyl-3' hexyl)-1 (oxo-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2.

Rf = 0,77.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>, 6 P); 1,25 ppm (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>); 4,15 ppm (CH<sub>2</sub> - O); 6 à 6,5 ppm (CH = CH).

#### E. Ester éthylique de la DL-méthyl-2 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

On refroidit à 0°C une solution de 0,379 g (0,001 mol) de DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (oxo-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 dans 10 ml de diméthoxyéthane anhydre. A cette solution, on ajoute, par petites portions, 0,090 g de borohydrure de sodium. On laisse le mélange réagir à 3°C pendant 3 h, puis on ajoute, avec précaution, 5 ml d'eau suivis de 5 ml d'une solution à 2% d'acide tartrique. Après extraction avec du chlorure de méthylène, on lave la solution obtenue avec de l'eau saturée de chlorure de sodium, on la sèche et on la concentre sous vide. On chromatographie le résidu ainsi obtenu, sur une colonne de gel de silice, puis on pratique une première élution avec de l'éther de façon à éliminer les impuretés, suivie d'une seconde élution avec un mélange 20/80 d'acétone/chlorure de méthylène.

De cette manière, on obtient 0,250 g d'ester éthylique de la DL-méthyl-2 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub> sous la forme d'une huile jaune pâle, homogène en chromatographie sur couche mince.

Rendement: 65%.

Rf = 0,40.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): OH à 3520 cm<sup>-1</sup>; CO (ester) à 1720 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1665 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>), environ 1,1 ppm (CH<sub>3</sub> - CH) et (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>O); 4,15 ppm (CH<sub>2</sub> - O); 5,65 ppm (CH = CH).

Suivant le même procédé que celui décrit précédemment, mais en utilisant les produits de départ appropriés, on a préparé les composés ci-dessous:

#### Composé

Ester éthylique de la DL-méthyl-6 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

Rf = 0,42.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): OH à 3525 cm<sup>-1</sup>; CO (ester) à 1720 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1668 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>, 6 P); 1,25 ppm (CH<sub>3</sub> ester); 4,15 ppm (CH<sub>2</sub> - O); 5,65 ppm (CH = CH).

Ester éthylique de la DL-méthyl-5 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

Rf = 0,40.

Rendement: 78%.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): OH à 3520 cm<sup>-1</sup>; CO (ester) à 1720 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1665 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>, 6 P); 1,2 ppm (CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>); 4,15 ppm (CH<sub>2</sub> - O); 5,67 ppm (CH = CH).

#### Exemple 9:

Préparation de la DL-(carboxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 ou DL-méthyl-2 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

On agite, sous atmosphère d'azote et à température ambiante pendant 12 h, une solution de 0,190 g (0,0005 mol) de DL-(carboéthoxy-6' méthyl-6' hexyl)-1 (hydroxy-3' octén (E) yl-1')-5 pyrrolidinone-2 dans 10 ml de méthanol et 10 ml d'hydroxyde de sodium 0,5N. On concentre le milieu réactionnel jusqu'à moitié de son volume, puis on ajoute 20 ml d'eau. On extrait le mélange avec de l'éther et on acidifie la phase aqueuse avec 10 ml d'acide chlorhydrique 1N, puis on l'extrait avec du chlorure de méthylène. On lave la solution ainsi obtenue avec de l'eau puis on la sature avec du chlorure de sodium. Après séchage, on évapore le solvant sous vide.

De cette manière, on obtient 0,150 g de DL-méthyl-2 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub> sous la forme d'un gel incolore, homogène en chromatographie sur couche mince.

Rendement: 85%.

Rf = 0,13.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): OH (large) à 2200 à 3500 cm<sup>-1</sup>; CO (acide) à 1700 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1660 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>); 5,65 ppm (CH = CH); 7,05 ppm (OH et COOH).

En utilisant le même procédé que celui décrit précédemment, mais au départ des produits appropriés, on a préparé les composés suivants:

#### Composé

DL-méthyl-6 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

Rf = 0,15.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): OH (large) à 2200-3500 cm<sup>-1</sup>; CO (acide) à 1700 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1660 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>, 6 P); 5,64 ppm (CH = CH); 7,05 ppm (OH et COOH); disparition des protons CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> - de l'ester DL-méthyl-5 aza-8 déoxy-11 PGE<sub>1</sub>.

Rf = 0,14.

Rendement: environ 36%.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>): OH (large) à 2210-500 cm<sup>-1</sup>; CO (acide) à 1700 cm<sup>-1</sup>; CO (amide) à 1660 cm<sup>-1</sup>.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 ppm (CH<sub>3</sub>, 6 P); 5,6 ppm (CH = CH); 6 ppm (OH et COOH, 2 P).

Pour l'application dans le cas particulier du traitement d'affections des voies respiratoires, on a préparé un aérosol, selon des techniques connues, comprenant comme ingrédient actif 2 mg de DL-aza-8 déoxy-11 diméthyl-16,16 PGE<sub>1</sub> avec un gaz propulseur inerte et 10 g d'éthanol.