



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 103/12
 C 07 D 295/18
 A 61 K 31/395
 A 61 K 31/16

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

644 582

⑳ Numéro de la demande: 5988/80

㉔ Titulaire(s):
 Eisai Co., Ltd., Bunkyo-ku/Tokyo (JP)

㉒ Date de dépôt: 07.08.1980

③① Priorité(s): 14.08.1979 JP 54-102747
 28.08.1979 JP 54-108668

㉒ Inventeur(s):
 Isao Yamatsu, Kawaguchi-shi/Saitama (JP)
 Yuichi Inai, Itabashi-ku/Tokyo (JP)
 Hideaki Watanabe, Haguri-gun/Aichi (JP)
 Shinya Abe, Nerima-ku/Tokyo (JP)
 Toshiji Igarashi, Tokorozawa-shi/Saitama (JP)
 Hiroyuki Shiojiri, Sayama-shi/Saitama (JP)
 Yoshio Tanabe, Iruma-gun/Saitama (JP)
 Kuniko Hara, Kita-ku/Tokyo (JP)

㉔ Brevet délivré le: 15.08.1984

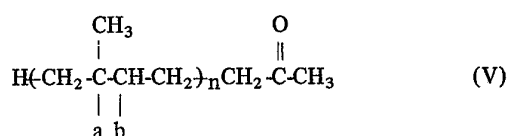
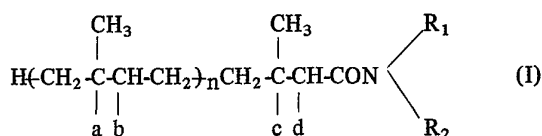
④⑤ Fascicule du brevet
 publié le: 15.08.1984

㉔ Mandataire:
 Micheli & Cie, ingénieurs-conseils, Genève

⑤④ Amides d'acide polyprénylcarboxylique.

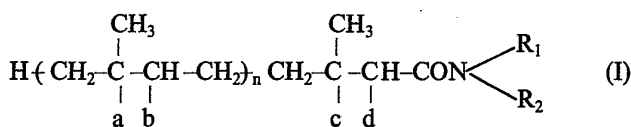
⑤⑦ Les amides d'acide polyprénylcarboxylique de formule (I), dans laquelle n, a, b, c, d, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1, peuvent être préparés par réaction de l'acide carboxylique correspondant avec l'amine -NR₁R₂ ou par réaction d'un composé de formule (V) avec un réactif de Wittig.

Ces amides (I) sont utilisables comme ingrédients actifs dans des compositions pharmaceutiques destinées au traitement des disfonctions du foie.



REVENDICATIONS

1. Amide d'acide polyprénylcarboxylique représenté par la formule générale (I):



dans laquelle n est un nombre entier de 1 à 4, a et b sont des atomes d'hydrogène ou définissent ensemble une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels a et b sont liés, c et d sont des atomes d'hydrogène ou définissent ensemble une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels c et d sont liés, et R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle substitué ou non, un groupe aralkyle substitué ou

non, ou bien le groupement $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$ représente un hétéro-

rocycle à 5 ou 6 membres pouvant contenir d'autres hétéroatomes ou pouvant être substitués.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel le groupement $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$ est un hétérocycle à 5 ou 6 membres pouvant contenir d'autres hétéroatomes ou pouvant être substitué.

3. Composé selon la revendication 2 dans lequel le groupement $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$ est un groupement morpholino.

4. 4-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriènoyl]-morpholine selon la revendication 3.

5. 4-[(E)-3,7,11-triméthyl-6,10-dodécadiènoyl]morpholine selon la revendication 3.

6. 4-(3,7,11,15-tétraméthylhexadécanoyle)morpholine selon la revendication 3.

7. 4-(3,7,11-triméthyl-dodécanoyle)morpholine selon la revendication 3.

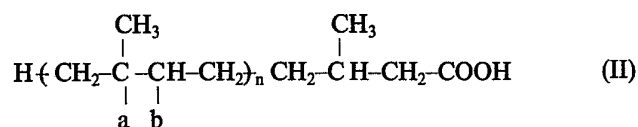
8. 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraènoyle)morpholine selon la revendication 3.

9. 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2-hexadécaènoyle)morpholine selon la revendication 3.

10. 4-(3,7,11-triméthyl-2,6,10-dodécatriènoyle)morpholine selon la revendication 3.

11. 4-(3,7,11-triméthyl-2-dodécanoyle)morpholine selon la revendication 3.

12. Procédé pour la préparation d'amides d'acide polyprénylcarboxylique représenté par la formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle c et d sont des atomes d'hydrogène, caractérisé par le fait qu'il comprend la réaction d'un composé de formule (II) ou d'un dérivé réactif de celui-ci:

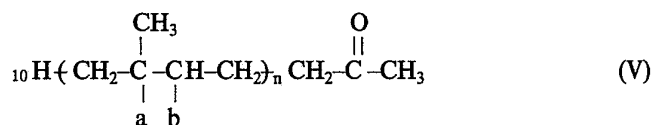


où n, a et b sont comme défini précédemment, avec un composé de formule (III)

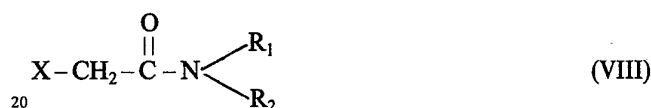


où R₁ et R₂ sont comme défini précédemment.

13. Procédé pour la préparation d'amides d'acide polyprénylcarboxylique de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle c et d définissent ensemble une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels ils sont liés, caractérisé par le fait qu'il comprend la réaction d'un composé de formule (V):

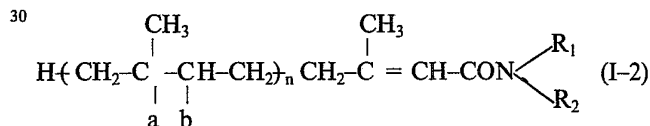


où n, a et b sont comme défini précédemment, avec un réactif de Wittig dérivé d'un composé de formule (VIII)



où X représente un atome d'halogène, et R₁ et R₂ sont comme défini précédemment.

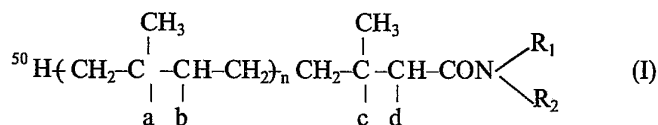
14. Procédé pour la préparation d'amides d'acide polyprénylcarboxylique représenté par la formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle c et d sont des atomes d'hydrogène, caractérisé par le fait qu'il comprend la réduction d'un composé de formule (I-2):



dans laquelle n, a, b, R₁ et R₂ sont comme défini précédemment.

15. Composition pharmaceutique pour le traitement des dysfonctions du foie comprenant une quantité efficace d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 comme ingrédient actif, et au moins un support ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention se rapporte aux amides d'acide polyprénylcarboxylique représentés par la formule générale (I) suivante:



dans laquelle n est un nombre entier de 1 à 4, a et b représentent des atomes d'hydrogène ou une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels a et b sont liés, c et d représentent des atomes d'hydrogène ou une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels c et d sont liés, et R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle substitué ou non ou un groupe aralkyle substitué ou non, ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle à 5 ou à 6 membres pouvant contenir des hétéroatomes ou pouvant être substitué, ainsi qu'à un procédé pour la préparation de ces amides d'acide polyprénylcarboxylique de formule (I) et à une composition pharmaceutique destinée plus particulièrement au traitement du fonctionnement défectueux du foie, et comprenant un de ces amides de formule (I).

Dans la formule générale (I) ci-dessus, R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur tel qu'un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe isopropyle, un groupe n-propyle, un groupe t-butyle ou un groupe n-butyle, un groupe phényle, ou un groupe aralkyle tel qu'un groupe benzyle ou un groupe phényléthyle. Ces groupes phényle et aralkyle peuvent être substitués sur le noyau avec un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxyle, un groupe alkoxy, un groupe méthylène-dioxy ou un atome

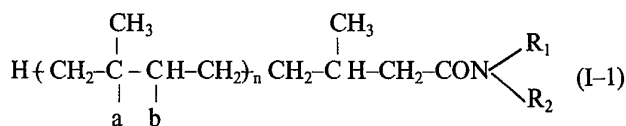
d'halogène. En outre, le groupement $-N \begin{smallmatrix} R_1 \\ R_2 \end{smallmatrix}$ peut former un hétérocycle à 5 ou 6 membres.

Comme hétérocycle, on peut mentionner un groupe morpholino, un groupe 1-pyrrolidinyle, un groupe pipéridino et un groupe 1-pipérazinyle. Ces noyaux hétérocycliques peuvent être substitués avec un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, un groupe hydroxyalkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe alkoxy-phényle, un groupe hydroxyle, un groupe formyle ou un atome d'halogène.

Les composés selon l'invention de formule (I) peuvent être préparés selon les procédés suivants.

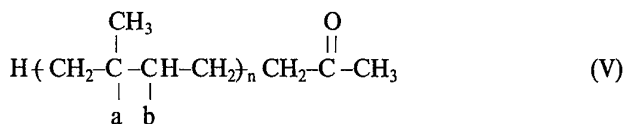
Procédé A

Un composé représenté par la formule générale (I-1) suivante:

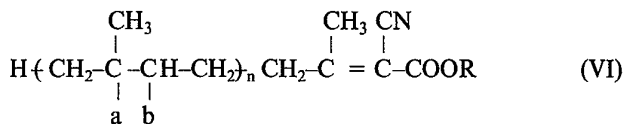


dans laquelle n , a , b , R_1 et R_2 sont comme défini précédemment, est préparé selon un procédé comprenant les étapes suivantes:

(a) réaction d'un composé de formule générale (V)

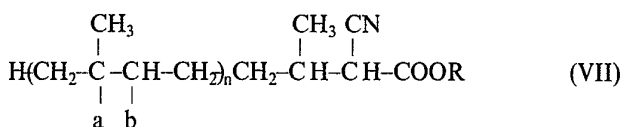


dans laquelle n , a et b sont comme défini précédemment, avec un ester alkylique inférieur d'acide cyanoacétique, en présence d'une base, afin de former un composé représenté par la formule générale (VI):



dans laquelle n , a et b sont comme défini précédemment et R représente un groupe alkyle inférieur,

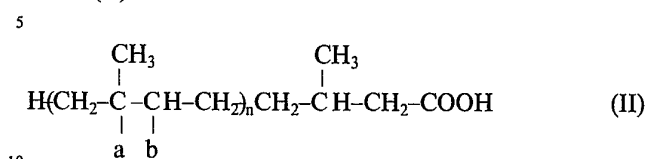
(b) réduction du composé de formule (VI) pour obtenir un composé de formule générale (VII):



dans laquelle n , a et b sont comme défini précédemment,

(c) décarboxylation du composé de formule (VII), en présence

d'une base telle que hydroxyde de potassium, hydroxyde de sodium ou pyridine-cuivre, et hydrolyse du composé décarboxylé pour former un composé de formule générale (II)



dans laquelle n , a et b sont comme défini précédemment, et

(d) réaction du composé de formule (II) ou d'un dérivé réactif de celui-ci, avec un composé représenté par la formule générale (III)



dans laquelle R_1 et R_2 sont comme défini précédemment.

La réaction de synthèse de l'amide de l'étape (d) peut être réalisée selon une méthode conventionnelle. Lorsque l'acide carboxylique de formule (II) est utilisé, il est préférable que la réaction soit effectuée en présence d'un agent de condensation deshydratant tel que N,N' -dicyclocarbodiimide, N,N' -diéthylcarbodiimide, un ester trialkylique d'acide phosphoreux, un ester éthylique d'acide polyphosphorique, d'oxychlorure de phosphore, de chlorure d'oxazolyle ou de chlorure de tosyl.

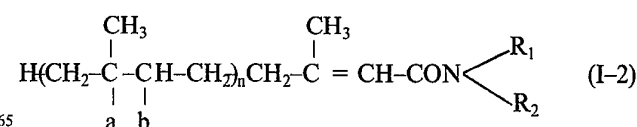
Lorsqu'un dérivé réactif du composé de formule (II) est utilisé, on emploie comme dérivé réactionnel dans lequel le groupe carboxyle est modifié, par exemple des halogénures d'acide tels que chlorure d'acide et bromure d'acide, des anhydrides d'acides correspondants, des anhydrides d'acides mixtes avec des acides carboxyliques tels qu'ester d'acide chlorocarbonique, acide triméthylacétique, acide thioacétique et d'acide diphenylacétique, des esters actifs avec 2-mercaptopyridine, cyanométhanol, p-nitrophénol, 2,4-dinitrophénol et pentachlorophénol, des amides d'acide actif avec N -acylsaccharine et N -acylsulfonamide, et des azothydrures d'acide.

Cette réaction de synthèse de l'amide peut être effectuée dans un solvant, par exemple un éther tel que le diéthyléther, le tétrahydrofurane ou le dioxane, un hydrocarbure halogéné tel que le dichlorométhane ou le chloroforme, ou un hydrocarbure aromatique tel que le benzène ou le toluène, en présence ou en absence d'un réactif basique tel que triéthylamine ou pyridine.

Dans l'étape (d), si le composé de formule (III) contient un autre groupe fonctionnel susceptible de réagir avec le composé de formule (II), le composé désiré peut être obtenu par réaction d'un tel composé de formule (III) dans lequel ledit autre groupe est protégé avec un groupe de protection, avec le composé de formule (II), puis par séparation du groupe de protection du composé obtenu. Par exemple, dans le cas de la pipérazine, on fait réagir la N -formylpipérazine pour réaliser l'amidation, puis on effectue une déformylation.

Procédé B

Un composé de formule générale (I-2) suivante:



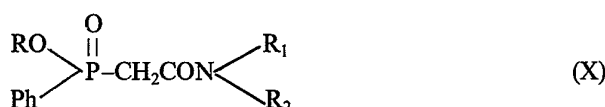
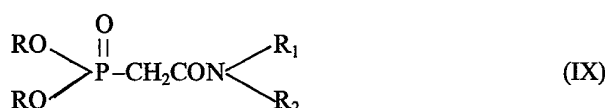
dans laquelle a , b , R_1 et R_2 sont comme défini précédemment, peut être obtenu par réaction d'un composé de formule générale

rale (V) tel que défini dans le procédé A, avec un réactif de Wittig dérivé d'un composé représenté par la formule générale (VIII)

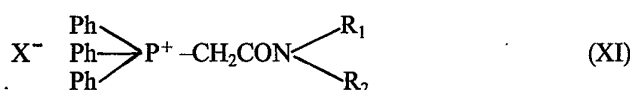


dans laquelle X représente un atome d'halogène, et R₁ et R₂ sont comme défini précédemment.

Comme réactif de Wittig dérivé d'un composé de formule (VIII), on peut mentionner les composés représentés par les formules générales suivantes (IX), (X) et (XI), qui sont obtenus par réaction du composé de formule (VIII) avec un trialkylphosphite, un phényldialkoxyphosphine et un triphénylphosphine, respectivement:



et



dans lesquelles R représente un groupe alkyle, Ph représente un groupe phényle, et R₁, R₂ et X sont comme défini précédemment.

Ces réactifs de Wittig peuvent être préparés selon des méthodes conventionnelles, par exemple la méthode de Wadworth et al (J. Am. Chem. Soc., 83, page 1733, 1961), la méthode de Greenwald et al. (J. Org. Chem, 28, page 1128, 1963) et la méthode de Horner et al. (Ber., 95, page 581, 1962).

La réaction du réactif de Wittig avec le composé de formule (V) peut être effectuée selon une méthode de réaction de Wittig conventionnelle, par exemple les méthodes divulguées dans les références de littérature précitées.

La réaction est généralement effectuée en présence d'un réactif basique tel que butyle-lithium, amidure de sodium, hydrure de sodium, méthylate de sodium, t-butoxyde de potassium, hydroxyde de potassium, carbonate de sodium ou triéthylamine. Le benzène, le xylène, le n-hexane, l'éther de pétrole, l'éther isopropylique, le dioxane, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle, le diméthylformamide ou les similaires sont utilisés comme solvant.

Le composé de formule générale (VIII) peut être obtenu par réaction d'un composé de formule (III) déjà mentionné, avec un halogénure d'haloacétyl et dans un solvant tel que la pyridine ou la triéthylamine.

Si le composé de formule (III) contient un autre groupe fonctionnel susceptible de réagir avec l'halogénure d'haloacétyl, un tel composé de formule (III) dans lequel ledit autre groupe fonctionnel est protégé avec un groupe de protection est mis en réaction avec l'halogénure d'haloacétyl pour former un réactif de Wittig, et après cette réaction de Wittig le groupe de protection est séparé de façon à fournir le composé désiré. Par exemple, dans le cas où le composé de

4

formule (XII) est la pipérazine, on utilise la 1-formylpipérazine et le groupe formyle est séparé à la fin du processus.

Procédé C

5 Le composé de formule générale (I-2), préparé par la procédure B ci-dessus, est réduit de manière à fournir le composé de formule générale (I-1).

Si cette réaction de réduction est effectuée de façon catalytique, toutes les doubles liaisons de la chaîne isoprène du composé (I-2) sont réduites. Lorsque la réaction de réduction est effectuée en utilisant du borohydrure de sodium et un halogénure de métal, seule la double liaison adjacente au groupe carbonyle du composé (I-2) est réduite. Ces méthodes sont choisies de façon appropriées selon le composé que l'on souhaite obtenir.

La réduction catalytique est effectuée dans un solvant inerte tel que tétrahydrofurane, benzène, toluène, dichlorométhane, éthanol ou dioxane, en présence d'un catalyseur tel que palladium-carbone ou nickel Raney, et en introduisant de l'hydrogène gazeux. La réduction avec le borohydrure de sodium et un halogénure de métal est effectuée dans un solvant alcoolique tel que méthanol ou éthanol, en présence de borohydrure de sodium et d'un halogénure de métal tel que le chlorure de nickel, le chlorure de cobalt ou le chlorure de

25 cuivre.

Les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles comme agents pour le traitement de dysfonctions du foie. Le foie subit des dysfonctions telles que inflammation, dégénérescence, dévastation, anacholie et saccharométabolisme anormal qui sont causés par différents facteurs tels que l'alcool, le manque de nourriture, des virus, des substances chimiques et des toxines. Les composés de formule (I) exercent un effet de modération ou de prévention de ces dysfonctions.

Les résultats de tests pharmacologiques réalisés sur certains composés faisant partie de l'étendue de la présente invention seront maintenant décrits.

Composés tests

- 4-(3,7,11-triméthyl-dodécanoyl)morpholine (composé A)
- 4-[(E)-3,7,11-triméthyl-6,10-dodécadiénoyl]-morpholine (composé B)
- 4-(3,7,11,15-tétraméthylhexadécanoyl)morpholine (composé C)
- 4-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoyl]-morpholine (composé D)
- (E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénamide (composé E)
- (E,E)-N,N-diméthyl-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénamide (composé F)
- 1-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoyl]-4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine (composé G)
- 4-(3,7,11-triméthyl-2-dodécaénoyl)morpholine (composé H)
- 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2-hexadécaénoyl)morpholine (composé I)
- 3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénamide (composé J)
- N,N-diméthyl-3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénamide (composé K)
- 1-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoyl)-4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine (composé L)
- 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoyl)-morpholine (composé M).

Expérience I

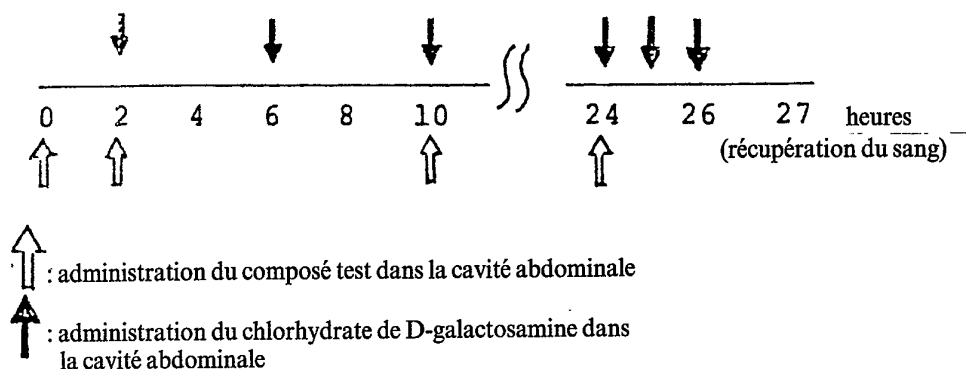
L'effet sur la dysfonction du foie (hépatite) induite par la D-galactosamine par administration dans la cavité abdominale a été examiné.

Des rats de la série SD ayant un poids d'environ 250 g ont été utilisés comme animaux tests. Du chlorhydrate de D-galactosamine (250 mg/kg à chaque fois) et le composé test (50 mg/kg à chaque fois) ont été administrés dans la cavité abdominale selon le schéma décrit ci-après. Après la fin de l'expérience, le sang a été recueilli des animaux tests et la valeur GOT, la valeur GPT et la valeur de la phosphatase alcaline, qui sont des indicateurs du degré de la dysfonction du foie, ont été mesurées.

Les composés tests ont été suspendus dans une solution aqueuse à 5% de gomme arabique et ont été administrés sous

la forme de suspension. Le chlorhydrate de D-galactosamine a été dissous dans de l'eau distillée, la valeur du pH de la solution a été ajustée à 7 avec de l'hydroxyde de potassium et la solution obtenue a été administrée. Le composé test a été administré à un groupe de 9 rats, et à la place du composé test une solution aqueuse à 5% de gomme arabique libre de composé test a été administrée à un groupe de contrôle de 14 rats. Ni le composé test, ni le chlorhydrate de D-galactosamine a été administré à un groupe normal de 9 rats.

10 Schéma d'administration:

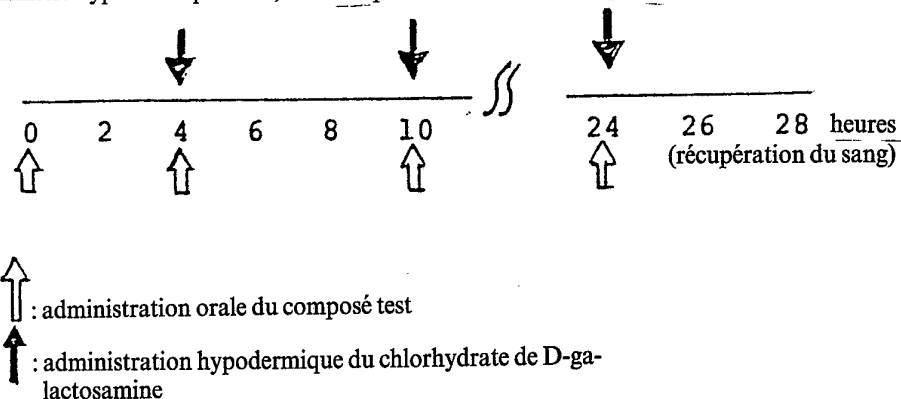


Expérience II

L'effet sur la dysfonction du foie (hépatite) induite par la D-galactosamine administrée oralement a été examiné.

Du chlorhydrate de D-galactosamine (200 mg/kg à chaque fois) a été administré hypodermiquement, et le composé

test (400 mg/kg à chaque fois) a été administré oralement. Le groupe traité par composé test comprenait 9 rats, le groupe contrôle 14 rats et le groupe normal 8 rats. Le schéma d'administration est présenté ci-dessous.



Les autres conditions de l'expérience étaient les mêmes que celles de l'expérience I.

Résultats expérimentaux

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 1 à 4 ci-après.

Tableau 1
Administration dans la cavité abdominale

Groupes tests	Valeur GPT (unité carmen)	Valeur GOT (unité carmen)	Valeur phos- phatase alcaline (unité KA)
Groupe normal	33.1 ± 2.3	127.0 ± 6.1	32.3 ± 3.3
Groupe contrôle	509 ± 94	751 ± 130	94.2 ± 6.9
Groupe traité par composé test			
composé A	46.8 ± 11	257.4 ± 31	31.9 ± 1.8
composé B	50.4 ± 16	316 ± 27	40.2 ± 2.4
composé C	40 ± 13	352 ± 34	23.5 ± 1.8
composé D	94 ± 39	430 ± 58	28.5 ± 2.0
composé E	64 ± 15	425 ± 24	32.1 ± 2.6
composé F	90 ± 44	400 ± 75	28.0 ± 2.4
composé G	84 ± 17	414 ± 49	29.6 ± 2.3

Tableau 2
Administration dans la cavité abdominale

Groupes tests	Valeur GPT (unité carmen)	Valeur GOT (unité carmen)	Valeur phos- phatase alcaline unité KA
Groupe normal	39.0 ± 2.4	129.9 ± 10.1	48.9 ± 4.7
Groupe contrôle	992.3 ± 121.2	1081.8 ± 90.3	125.7 ± 4.9
Groupe traité par composé test			
composé H	511.3 ± 173.7	732.1 ± 147.3	49.0 ± 1.9
composé I	135.3 ± 46.4	659.3 ± 72.5	35.4 ± 5.2
composé J	314.5 ± 65.9	617.0 ± 50.5	49.9 ± 3.0
composé K	193.8 ± 38.1	586.0 ± 56.5	45.2 ± 1.8
composé L	138.1 ± 16.9	451.7 ± 37.9	42.8 ± 1.8

Tableau 3
Administration orale

Groupes tests	Valeur GPT (unité carmen)	Valeur GOT (unité carmen)	Valeur phos- phatase alcaline (unité KA)
Groupe normal	34.8 ± 1.9	129.4 ± 12.6	49.3 ± 4.4
Groupe contrôle	395.7 ± 49.3	573.7 ± 59.1	67.4 ± 2.9
Groupe traité par composé test			
composé A	62.1 ± 10.7	193.0 ± 18.5	64.1 ± 4.6
composé B	67.4 ± 7.3	233.3 ± 22.2	62.9 ± 4.9
composé C	122.0 ± 16.1	231.1 ± 26.4	46.7 ± 4.0
composé D	58.8 ± 5.5	84.8 ± 8.9	53.1 ± 5.6

Tableau 4
Administration orale

Groupes tests	Valeur GPT (unité carmen)	Valeur GOT (unité carmen)	Valeur phos- phatase alcaline (unité KA)
Groupe normal	34.8 ± 1.9	129.4 ± 12.6	49.3 ± 4.4
Groupe contrôle	395.7 ± 49.3	573.7 ± 59.1	67.4 ± 2.9
Groupe traité par composé test			
composé I	154.9 ± 21.5	284.9 ± 36.4	44.31 ± 3.1
composé M	58.9 ± 7.3	178.4 ± 10.3	59.4 ± 4.9

Ainsi qu'il ressort des résultats présentés dans les tableaux 1 à 4, la valeur GPT, la valeur GOT et la valeur phosphatase alcaline de chaque groupe traité par composé test sont inférieures de celles du groupe contrôle et sont proches des valeurs du groupe normal. Ces résultats montrent que la dysfonction du foie induite par administration du chlorhydrate de D-galactosamine peut être réduite ou prévenue par administration des composés de formule (I) selon l'invention.

Toxicité

Les composés C, D, I et M ont été séparément suspendus dans des solutions aqueuses à 5% de gomme arabique et ces compositions tests ont été administrées oralement à des rats de la série Wistar à une dose de 4000 mg/kg. Aucun des rats n'est décédé.

Sur la base des résultats précédents, il est facile de comprendre que les composés de formule (I) selon l'invention ont une faible toxicité et qu'ils peuvent être utilisés pour le traitement de la dysfonction du foie.

Ces composés de formule (I) selon l'invention peuvent être administrés soit oralement, soit non oralement, l'administration orale étant toutefois plus particulièrement préférée. La dose journalière pour un adulte est comprise entre 50 et 2000 mg, de préférence entre 200 et 600 mg. Les composés de for-

mule (I) peuvent être administrés sous la forme de poudre, de granules, de capsules dures, de tablettes ou de capsules molles. Ces formes de dosage unitaire peuvent être préparées en utilisant des supports conventionnels généralement utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

La présente invention sera maintenant décrite plus en détail en référence aux exemples suivants:

Exemple 1

Cet exemple illustre la synthèse du (E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoate (composé E).

(a) Synthèse du 6,10,14-hexadécatriénoate de (E,E)-2-cyano-3,7,11,15-tétraméthyle.

50 g de farnésylacétone ont été dissous dans 200 ml de benzène, et 28 g de cyanoacétate d'éthyle, 5 g d'acétate d'ammonium et 5 g d'acide acétique ont été ajoutés à cette solution. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 8 heures en éliminant l'eau formée par la réaction. Le mélange réactionnel liquide a été lavé avec de l'eau et séché, et une solution de 4,3 g de borohydrure de sodium dans 50 ml d'éthanol a été ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel sous agitation à une température de 10 à 20 °C. Le mélange obtenu a été agité pendant encore 1 heure. Puis 50 ml d'acide acétique 10% ont été ajoutés au mélange réactionnel liquide, et celui-ci

a été lavé avec de l'eau et séché. Le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel afin d'obtenir 50,5 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

(b) Synthèse du (E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénonitrile.

A tout le composé obtenu dans l'étape (A) ci-dessus ont été ajoutés 29 g d'hydroxyde de sodium et 100 ml de propylène-glycol, et le mélange a été agité à température ambiante pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel liquide a été rendu acide par addition d'acide chlorhydrique 6N et a été extrait avec du benzène. L'extrait a été lavé avec de l'eau et séché, et le solvant a été éliminé par distillation. La substance huileuse obtenue a été ensuite dissoute dans 100 ml de pyridine et 0,5 g de poudre de cuivre a été ajoutée à la solution, puis le mélange a été chauffé au reflux pendant 2 heures. La poudre de cuivre a ensuite été éliminée par filtration et le solvant a été éliminé par distillation. Le résidu a été dissous dans du n-hexane et la solution a été lavée avec de l'eau et séchée. Enfin le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel afin d'obtenir 34 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

(c) Synthèse de l'acide (E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoïque.

Au 34 g du composé obtenu dans l'étape (b) ci-dessus ont été ajoutés 23 g d'hydroxyde de potassium, 10 ml d'eau et 70 ml de propylène-glycol, et le mélange a été agité à 130 °C pendant 7 heures. Le mélange réactionnel liquide a été rendu acide avec de l'acide chlorhydrique qui a été extrait avec du n-hexane. L'extrait a été lavé avec de l'eau et séché, puis le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel afin d'obtenir 30 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

(d) Synthèse du chlorure d'acide (E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoïque.

A température ambiante, 9,2 g du composé obtenu dans l'étape (c) ci-dessus ont été ajoutés goutte à goutte à une suspension de benzène 55% contenant 1,3 g d'hydroxyde de sodium, et le mélange a été agité à 50 °C pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel liquide a été refroidi jusqu'à la température ambiante, et 3,8 g de chlorure d'oxazolyle ont été ajoutés goutte à goutte dans ce mélange réactionnel liquide, puis le mélange obtenu a été agité à 50 °C pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel liquide a ensuite été filtré et le solvant a été éliminé du filtrat par distillation sous pression réduite à une température inférieure à 40 °C afin d'obtenir 9,5 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

(e) Synthèse du (E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénamide.

9,5 g du composé obtenu dans l'étape (d) ci-dessus ont été ajoutés goutte à goutte à une température de 0 à 5 °C à 100 ml d'une solution de tétrahydrofurane contenant 1 g d'ammoniaque, et le mélange a été agité à température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel liquide a été extrait avec du n-hexane, et l'extrait a été lavé avec de l'eau et séché. Le solvant a été éliminé par distillation et la substance huileuse obtenue a été purifiée par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 5,6 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 3500, 3400, 1640

Spectre de masse: 305 (M+)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{ON}$:

Calculé: C = 78,63%, H = 11,55%, N = 4,59%

Trouvé: C = 78,48%, H = 11,51%, N = 4,67%

Spectre RMN (δ , CDCl_3):

0,99 (3H, d), 1,2–1,5 (3H, m), 1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,9–2,2 (10H, m), 2,2 (2H, d), 5,0–5,2 (3H, m), 5,7 (1H, s), 6,3 (1H, s)

Exemple 2

Cet exemple illustre la synthèse du (E,E)-N,N-diméthyl-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénamide (composé F).

9,7 g du chlorure d'acide obtenu dans l'étape (d) de l'exemple 1 ont été ajoutés goutte à goutte à une température de 0 à 5 °C à 100 ml d'une solution de tétrahydrofurane contenant 3,5 g de diméthylamine, et le mélange a été traité de la même manière que décrit dans l'étape (e) de l'exemple 1 pour obtenir 6,3 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 1640

Spectre de masse: 333 (M+)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ON}$:

Calculé: C = 79,22%, H = 11,79%, N = 4,20%

Trouvé: C = 79,04%, H = 11,71%, N = 4,32%

Spectre RMN (δ , CDCl_3):

0,99 (3H, d), 1,2–1,5 (3H, m), 1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,92–2,2 (10H, m), 2,2 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,02 (3H, s), 5,0–5,2 (3H, m)

Exemple 3

Cet exemple illustre la synthèse de la 4-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoyl]morpholine (composé D).

9,2 g du composé obtenu dans l'étape (c) de l'exemple 1 ont été dissous dans du tétrahydrofurane anhydre, et 3 g de triéthylamine puis 3,3 g de chlorocarbonate d'éthyle ont été ajoutés à la solution à 0 °C, et le mélange a été agité pendant 20 minutes. A 0 °C, 3,1 g de morpholine ont été ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel liquide, et le mélange obtenu a été agité pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel liquide a été extrait avec du n-hexane, et l'extrait a été lavé avec de l'eau puis séché. Le solvant a ensuite été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel afin d'obtenir 7,2 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 1640, 1100

Spectre de masse: 375 (M+)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}$:

Calculé: C = 76,75%, H = 11,00%, N = 3,73%

Trouvé: C = 76,62%, H = 10,91%, N = 3,80%

Spectre RMN (δ , CDCl_3):

0,99 (3H, d), 1,2–1,5 (3H, m), 1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,9–2,2 (10H, m), 2,2 (2H, d), 3,4–3,8 (8H, m), 5,0–5,2 (3H, m)

Exemple 4

Cet exemple illustre la synthèse de la 1-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoyl]-4-formylpipérazine.

9,7 g du chlorure d'acide obtenu dans l'étape (d) de l'exemple 1 ont été ajoutés goutte à goutte à une température de 0 à 5 °C à 100 ml d'une solution de benzène contenant 5 g de 1-formylpipérazine et 3,6 g de triéthylamine, et le mélange a été agité à la température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel liquide a été traité de la même manière que celle décrite dans l'étape (e) de l'exemple 1 afin d'obtenir 8,5 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 1680, 1640

Spectre de masse: 402 (M+)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_2$:

Calculé: C = 74,58%, H = 10,52%, N = 6,96%

Trouvé: C = 74,41%, H = 10,35%, N = 7,07%

Spectre RMN (δ , CDCl_3):

0,99 (3H, d), 1,2–1,5 (3H, m), 1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,9–2,2 (10H, m), 2,2 (2H, d), 3,2–3,7 (8H, m), 5,0–5,2 (3H, m), 8,1 (1H, s)

Exemple 5

Cet exemple illustre la synthèse de la 1-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoyl]pipérazine.

8 g du composé obtenu dans l'exemple 4 ci-dessus ont été ajoutés à 100 ml d'une solution de diméthylsulfoxyde anhydre contenant 0,9 g d'hydroxyde de sodium 55%, et le mélange a été agité à une température de 100 à 120 °C pendant 1 heure. Le mélange réactionnel liquide a été versé ensuite dans de l'eau glacée et extrait avec du n-hexane. L'extrait a été lavé avec de l'eau et séché. Puis le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 4 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 3340, 1640

Spectre de masse: 374 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{ON}_2$:

Calculé: C = 76.95%, H = 11.30%, N = 7.48%

Trouvé: C = 76.70%, H = 11.24%, N = 7.59%

Spectre RMN (δ , CDCl_3):

0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (10H, m), 2.2 (2H, d), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (3H, m)

Exemple 6

Cet exemple illustre la synthèse de la 1-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoyl]-4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine (composé G).

A une température comprise entre – 10 et – 20 °C, 13 g du chlorure d'acide obtenu dans l'étape (d) de l'exemple 1 ont été ajoutés goutte à goutte à 100 ml d'une solution de tétrahydrofurane contenant 7,8 g de 1-pipérazine-éthanol et 4 g de triéthylamine, et le mélange a été agité à – 10 °C pendant 1 heure et 30 minutes. Le mélange réactionnel a ensuite été traité de la même manière que celle décrite dans l'étape (e) de l'exemple 1 pour obtenir 8,5 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 3400, 1640

Spectre de masse: 418 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_2$:

Calculé: C = 74.59%, H = 11.08%, N = 6.69%

Trouvé: C = 74.38%, H = 11.12%, N = 6.72%

Spectre RMN (δ , CDCl_3):

0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (10H, m), 2.2 (2H, d), 2.4–2.6 (6H, m), 3.04 (1H, s), 3.4–3.7 (6H, m), 5.0–5.2 (3H, m)

Exemple 7

Cet exemple illustre la synthèse du (E,E)-N-(2,6-diméthylphényl)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénamide.

En utilisant 9,7 g du chlorure d'acide obtenu dans l'étape (d) de l'exemple 1, 3,6 g de xylydine et 3,6 g de triéthylamine dans le benzène, la réaction et le traitement subséquent ont été effectués de la même manière que décrit dans l'étape (e) de l'exemple 1, afin d'obtenir 6,5 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 3250, 1640

Spectre de masse: 409 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{ON}$:

Calculé: C = 82.00%, H = 10.58%, N = 3.42%

Trouvé: C = 82.21%, H = 10.44%, N = 3.31%

Spectre RMN (δ , CDCl_3):

0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (10H, m), 2.2 (2H, d), 2.2 (6H, s), 5.0–5.2 (3H, m), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)

Exemple 8

Cet exemple illustre la synthèse de la 4-(3,7,11,15-tétraméthylhexadécanoyl)morpholine (composé C).

(a) Synthèse de la 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoyl)morpholine (composé M):

22 g de diéthylphosphonoacétomorpholide ont été ajoutés goutte à goutte à une suspension de 5 g d'hydruide de sodium 55% dans 200 ml de tétrahydrofurane anhydre, et 16,8 g de farnésylacétone ont été ajoutés au mélange. Le mélange obtenu a été agité à 50 °C pendant 2 heures. De l'eau a été ajoutée au mélange réactionnel liquide et le mélange obtenu a été extrait avec du n-hexane. L'extrait a été ensuite lavé avec de l'eau et séché, et le solvant a été éliminé par distillation, puis le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 18 g du composé désiré [mélange de (E,E,E) et de (Z,E,E)] sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , nujol): 1640, 1100

15 Spectre de masse: 373 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}$:

Calculé: C = 77.16%, H = 10.52%, N = 3.75%

Trouvé: C = 77.04%, H = 10.47%, N = 3.91%

Spectre RMN (δ , CDCl_3):

20 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (12H, m), 3.4–3.8 (8H, m), 5.0–5.2 (3H, m), 5.8 (1H, s)

(b) Synthèse de la 4-(3,7,11,15-tétraméthylhexadécanoyl)-morpholine.

10 g du composé obtenu dans l'étape (a) ci-dessus ont été dissous dans 100 ml de dioxane, et 1 g de palladium-carbone 10% a été ajouté à la solution. La réaction a été effectuée dans un autoclave sous une pression de gaz hydrogène de 10 atmosphères et à température ambiante pendant 3 heures. Le mélange réactionnel liquide a été ensuite filtré, et le solvant a été éliminé du filtrat par distillation. Puis le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 9 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 1640, 1100

Spectre de masse: 381 (M +)

35 Valeurs de l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{N}$:

Calculé: C = 75.53%, H = 12.41%, N = 3.67%

Trouvé: C = 75.41%, H = 12.55%, N = 3.72%

Spectre RMN (δ , CDCl_3):

40 0.9–1.0 (15H, m), 1.0–1.8 (22H, m), 2.2 (2H, d), 3.4–3.7 (8H, m).

Exemple 9

Cet exemple illustre la synthèse de la 4-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoyl]morpholine (composé D).

10 g du composé obtenu dans l'étape (a) de l'exemple 8 ont été dissous dans 100 ml de méthanol, et 0,7 g de chlorure de nickel et 2 g de borohydruide de sodium ont été ajoutés à la solution. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 2 heures, et le mélange réactionnel liquide a été extrait avec du n-hexane, puis l'extrait a été lavé avec de l'eau et séché. Le solvant a ensuite été éliminé par distillation, et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 9,5 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 1640, 1100

Spectre de masse: 375 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}$:

Calculé: C = 76.75%, H = 11.00%, N = 3.73%

60 Trouvé: C = 76.58%, H = 10.96%, N = 3.75%

Spectre RMN (δ , CDCl_3):

65 0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (10H, m), 2.2 (2H, d), 3.4–3.8 (8H, m), 5.0–5.2 (3H, m)

Exemple 10

Cet exemple illustre la synthèse de la 4-[(E)-3,7,11-triméthyl-6,10-dodécadiénoyl]morpholine (composé B).

(a) Synthèse du (E)-2-cyano-3,7,11-triméthyl-6,10-dodécadiénoate d'éthyle.

50 g de géranylacétone ont été dissous dans 200 ml de benzène, et 42 g de cyanoacétate d'éthyle, puis 6 g d'acétate d'ammonium et 6 g d'acide acétique ont été ajoutés à la solution. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 8 heures en éliminant l'eau formée par la réaction. Le mélange réactionnel liquide a été ensuite lavé avec de l'eau et séché, puis une solution de 5,7 g de borohydrure de sodium dans 40 ml d'éthanol a été ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel liquide à une température de 10 à 20 °C sous agitation. Le mélange a été agité pendant 1 heure et 60 ml d'acide acétique 10% ont été ajoutés à ce mélange réactionnel liquide. Ensuite le mélange a été lavé avec de l'eau et séché, puis le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 59 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

(b) Synthèse du (E)-3,7,11-triméthyl-6,10-dodécadiénonitrile.

A tout le composé obtenu dans l'étape (a) ci-dessus ont été ajoutés 39 g d'hydroxyde de sodium et 120 ml de propylène-glycol, et le mélange a été agité à température ambiante pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel liquide a été rendu acide par addition d'acide chlorhydrique 6N et a été extrait avec du benzène. Puis l'extrait a été lavé avec de l'eau et séché, et le solvant a été éliminé par distillation. Le résidu a ensuite été dissous dans 120 ml de pyridine et 0,6 g de poudre de cuivre ont été ajoutés à la solution. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 2 heures, et la poudre de cuivre a été éliminée par filtration, puis le solvant a été éliminé par distillation. Le résidu a alors été dissous dans du n-hexane, et la solution a été lavée avec de l'eau et séchée. Enfin le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 45 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

(c) Synthèse de l'acide (E)-3,7,11-triméthyl-6,10-dodécadiénoïque.

A 40 g du composé obtenu dans l'étape (b) ci-dessus ont

été ajoutés 35 g d'hydroxyde de potassium, 15 ml d'eau et 80 ml de propylène-glycol, et le mélange a été agité à 130 °C pendant 7 heures. L'extrait a été lavé avec de l'eau et séché, puis le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 36 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

(d) Synthèse de la 4-[(E)-3,7,11-triméthyl-6,10-dodécadiénoyl]morpholine

6,9 g du composé obtenu dans l'étape (c) ci-dessus ont été dissous dans du tétrahydrofurane anhydre, et 3 g de triéthylamine puis 3,3 g de chlorocarbonate d'éthyle ont été ajoutés à la solution à 0 °C. Le mélange a été agité pendant 20 minutes. Dans le mélange réactionnel liquide ont été ajoutés goutte à goutte 3,1 g de morpholine à 0 °C, et le mélange a été agité pendant encore 30 minutes. Puis le mélange réactionnel liquide a été extrait avec du n-hexane, et l'extrait a été lavé avec de l'eau et séché. Le solvant a été ensuite éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 5,6 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm⁻¹, neat) 1640, 1100

Spectre de masse: 307 (M⁺)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour C₁₉H₃₃O₂N:

25 Calculé: C = 74.22%, H = 10.81%, N = 4.56%

Trouvé: C = 74.19%, H = 10.70%, N = 4.61%

Spectre RMN (δ, CDCl₃)

0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, m), 2.2 (2H, d), 3.4–3.8 (8H, m), 5.0–5.2 (2H, m)

30 Les composés des exemples 11 à 58 ont été synthétisés selon les mêmes techniques que celles décrites dans les exemples 1 à 10. Les composés obtenus sont présentés dans le tableau 5. Dans ce tableau 5, le procédé de préparation A et le procédé de préparation C représentent les procédés respectivement A et C décrits précédemment. En outre, dans ce tableau 5, le symbole «—» dans la colonne «a, b» indique que a et b définissent ensemble une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels ils sont liés.

Tableau 5

Exem- ple No.	Procédé de prépa- ration	n	a	b	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeur de l'ana- lyse élémentaire Calculé (%) trouvé (%)	Spectre de masse (M ⁺)	Spectre RMN (δ, CDCl ₃)
11	A	1	—	—	—NH ₂	C ₁₀ H ₁₉ ON, huile	C H N 70.96 11.32 8.28 70.82 11.23 8.12	169	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, m), 2.2 (2H, d), 5.0–5.2 (1H, m), 5.7 (1H, s), 6.3 (1H, s)
12	A	1	—	—	—NHCH ₃	C ₁₁ H ₂₁ ON, huile	72.08 11.55 7.64 72.19 11.63 7.71	183	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, m), 2.2 (2H, d), 3.0 (3H, s), 5.0–5.2 (1H, m), 5.5 (1H, s)

Tableau 5 (suite)

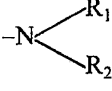
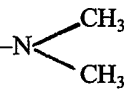
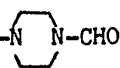
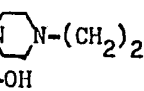
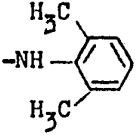
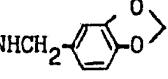
Exem- ple No.	Procédé de prépa- ration	n	a	b		Formule moléculaire et état	Valeur de l'ana- lyse élémentaire Calculé (%) trouvé (%)			Spectre de masse (M ⁺)	Spectre RMN (δ, CDCl ₃)
							C	H	N		
13	A	1	—	—		C ₁₂ H ₂₃ ON, huile	73.04 73.18	11.75 11.60	7.10 7.21	197	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, m), 2.2 (2H, d), 2.98 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.0–5.2 (1H, m)
14	A	1	—	—		C ₁₄ H ₂₅ ON, huile	75.28 75.11	11.28 11.13	6.27 6.40	223	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.4–2.7 (4H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, d), 2.2 (2H, d), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (1H, m)
15	A	1	—	—		C ₁₅ H ₂₇ ON, oil	75.89 75.99	11.47 11.39	5.90 5.97	237	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.4–2.7 (6H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, m), 2.2 (2H, d), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (1H, m)
16	A	1	—	—		C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N, oil	70.25 70.12	10.53 10.39	5.85 5.69	239	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, m), 2.2 (2H, d), 3.4–3.8 (8H, m), 5.0–5.2 (1H, m)
17	A	1	—	—		C ₁₅ H ₂₆ O ₂ N ₂ , oil	67.63 67.80	9.84 9.92	10.52 10.38	266	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, m), 2.2 (2H, d), 3.2–3.7 (8H, m), 5.0–5.2 (1H, m), 8.1 (1H, s)
18	A	1	—	—		C ₁₄ H ₂₆ ON ₂ , oil	70.54 70.42	10.99 10.81	11.75 11.93	273	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, m), 2.2 (2H, d), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (1H, m)
19	A	1	—	—		C ₁₆ H ₃₀ O ₂ N ₂ , oil	68.04 68.12	10.71 10.68	9.97 9.98	282	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, m), 2.2 (2H, d), 2.4–2.6 (6H, m), 3.04 (1H, s), 3.4–3.7 (6H, m), 5.0–5.2 (1H, m)
20	A	1	—	—		C ₁₈ H ₂₇ ON, oil	79.07 79.23	9.95 9.79	5.12 5.27	273	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, m), 2.2 (2H, d), 2.2 (6H, s), 5.0–5.2 (1H, m), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
21	A	1	—	—		C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N, oil	71.25 71.13	8.31 8.50	4.62 4.71	303	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (2H, m), 2.2 (2H, d), 3.4 (2H, s), 4.8 (2H, d), 5.0–5.2 (1H, m), 5.5 (1H, s), 6.7 (2H, s), 6.8 (1H, s)
22	A	2	—	—	—NH ₂	C ₁₅ H ₂₇ ON, oil	75.89 75.72	11.47 11.39	5.90 5.98	237	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, m), 2.2 (2H, d), 5.0–5.2 (2H, m), 5.7 (1H, s), 6.3 (1H, s)
23	A	2	—	—	—NHCH ₃	C ₁₆ H ₂₉ ON, oil	76.44 76.67	11.63 11.51	5.57 5.68	251	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, m), 2.2 (2H, d), 3.0 (3H, s), 5.0–5.2 (2H, m), 5.5 (1H, s)

Tableau 5 (suite)

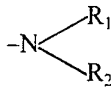
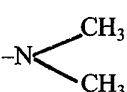
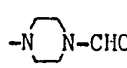
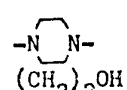
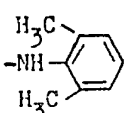
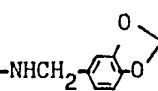
Exem- ple No.	Procédé de prépa- ration	n	a	b		Formule moléculaire et état	Valeur de l'ana- lyse élémentaire Calculé (%) trouvé (%)			Spectre de masse (M ⁺)	Spectre RMN (δ, CDCl ₃)	
							C	H	N			
24	A	2	—	—		C ₁₇ H ₃₁ ON, oil	CH ₃	76.92 76.78	11.77 11.71	6.03 6.12	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, m), 2.2 (2H, d), 2.98 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.0–5.2 (2H, m)	
25	A	2	—	—		C ₁₉ H ₃₃ ON, oil		78.29 78.40	11.41 11.28	4.81 4.70	291	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.4–2.7 (4H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, m), 2.2 (2H, d), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (2H, m)
26	A	2	—	—		C ₂₀ H ₃₅ ON, oil		78.63 78.59	11.55 11.47	4.59 4.66	305	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.4–2.7 (6H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, m), 2.2 (2H, d), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (2H, m)
27	A	2	—	—		C ₂₀ H ₃₄ O ₂ N ₂ , oil		71.81 71.64	10.25 10.12	8.38 8.51	334	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, m), 2.2 (2H, d), 3.2–3.7 (8H, m), 5.0–5.2 (2H, m), 8.1 (1H, s)
28	A	2	—	—		C ₁₉ H ₂₄ ON ₂ , oil		74.46 74.31	11.18 11.07	9.14 9.23	306	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, m), 2.2 (2H, d), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (2H, m)
29	A	2	—	—		C ₂₁ H ₃₈ O ₂ N ₂ , oil		71.95 71.72	10.93 10.78	7.99 8.12	350	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, d), 2.4–2.6 (6H, m), 3.04 (1H, s), 3.4–3.7 (6H, m), 5.0–5.2 (2H, m)
30	A	2	—	—		C ₂₃ H ₃₅ ON, oil		80.88 80.69	10.33 10.24	4.10 4.23	341	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, m), 2.2 (2H, d), 2.2 (6H, s), 5.0–5.2 (2H, m), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
31	A	2	—	—		C ₂₃ H ₃₃ O ₂ N, oil		74.39 74.52	8.95 8.90	3.77 3.71	371	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (6H, m), 2.2 (2H, d), 3.4 (2H, s), 4.8 (2H, d), 5.0–5.2 (2H, m), 5.5 (1H, s), 6.7 (2H, s), 6.8 (1H, s)
32	A	3	—	—		C ₂₁ H ₃₇ ON, oil		78.94 78.77	11.67 11.69	4.38 4.45	319	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (10H, m), 2.2 (2H, d), 3.0 (3H, s), 5.0–5.2 (3H, m), 5.5 (1H, s)
33	A	3	—	—		C ₂₄ H ₄₁ ON, oil		80.15 80.27	11.49 11.35	3.90 3.84	359	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.4–2.7 (4H, m), 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (10H, m), 2.2 (2H, d), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (3H, m)
34	A	3	—	—		C ₂₅ H ₄₃ ON, oil		80.37 80.44	11.60 11.52	3.75 3.75	373	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.3–2.7 (6H, m), 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (10H, m), 2.2 (2H, d), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (1H, m)

Tableau 5 (suite)

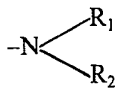
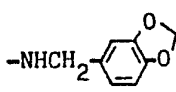
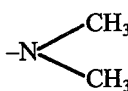
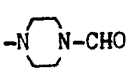
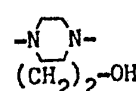
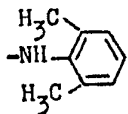
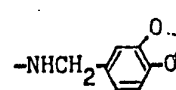
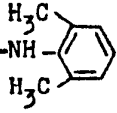
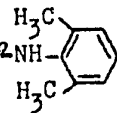
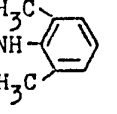
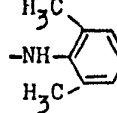
Exem- ple No.	Procédé de prépa- ration	n	a	b		Formule moléculaire et état	Valeur de l'ana- lyse élémentaire Calculé (%) trouvé (%)			Spectre de masse (M ⁺)	Spectre RMN (δ, CDCl ₃)
							C	H	N		
35	A	3	—			C ₂₇ H ₄₁ O ₃ N, oil	76.49 76.54	9.40 9.51	3.19 3.11	439	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (10H, m), 2.2 (2H, d), 3.4 (2H, s), 4.8 (2H, d), 5.0–5.2 (3H, m), 5.5 (1H, s), 6.7 (2H, s), 6.8 (1H, s)
36	A	4	—		—NH ₂	C ₂₅ H ₄₃ ON, oil	80.37 80.21	11.60 11.51	3.75 3.83	373	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.0 (14H, m), 2.2 (2H, d), 5.0–5.2 (4H, m), 5.7 (1H, s), 6.3 (1H, s)
37	A	4	—		—NHCH ₃	C ₂₆ H ₄₅ ON, oil	80.56 80.41	11.70 11.83	3.61 3.70	387	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.0 (14H, m), 2.2 (2H, d), 3.0 (3H, s), 5.0–5.2 (4H, s), 5.5 (1H, s)
38	A	4	—			C ₂₇ H ₄₇ ON, oil	80.73 80.88	11.80 11.87	3.49 3.40	401	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.0 (14H, m), 2.2 (2H, d), 2.98 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.0–5.2 (4H, s)
39	A	4	—			C ₂₉ H ₄₉ ON, oil	81.44 81.31	11.55 11.49	3.28 3.35	4.27	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.4–2.7 (4H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.0 (14H, m), 2.2 (2H, d), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (4H, s)
40	A	4	—			C ₃₀ H ₅₁ ON, oil	81.57 81.50	11.64 11.72	3.17 3.21	441	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.4–2.7 (6H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.0 (14H, m), 2.2 (2H, d), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (4H, s)
41	A	4	—			C ₂₉ H ₄₉ O ₂ N, oil	78.50 78.50	11.13 11.15	3.16 3.06	443	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.0 (14H, m), 2.2 (2H, d), 3.4–3.8 (8H, m), 5.0–5.2 (4H, s)
42	A	4	—			C ₃₀ H ₅₀ O ₂ N ₂ , oil	76.54 76.21	10.71 10.64	5.95 6.10	470	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.2 (14H, m), 2.2 (2H, d), 3.2–3.7 (8H, m), 5.0–5.2 (4H, m), 8.1 (1H, s)
43	A	4	—			C ₂₉ H ₅₀ ON ₂ , oil	78.67 78.50	11.38 11.42	6.33 6.43	442	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.0 (14H, m), 2.2 (2H, d), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (4H, s)
44	A	4	—			C ₃₁ H ₅₄ O ₂ N ₂ , oil	74.59 74.38	11.08 11.12	6.69 6.72	418	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.0 (14H, m), 2.2 (2H, d), 2.4–2.6 (6H, m), 3.04 (1H, s), 3.4–3.7 (6H, m), 5.0–5.2 (4H, s)
45	A	4	—			C ₃₃ H ₅₁ ON, oil	82.00 82.21	10.58 10.44	3.42 3.31	409	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.0 (14H, m), 2.2 (2H, d), 2.2 (6H, s), 5.0–5.2 (4H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
46	A	4	—			C ₃₃ H ₄₉ O ₃ N, oil	76.49 76.54	9.40 9.51	3.19 3.11	439	0.99 (3H, d), 1.2–1.5 (3H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.9–2.0 (14H, m), 2.2 (2H, s), 3.4 (2H, s), 4.8 (2H, d), 5.0–5.2 (4H, s), 5.5 (1H, s), 6.7 (2H, s), 6.8 (1H, s)

Tableau 5 (suite)

Exem- ple No.	Procédé de prépa- ration	n a b	$\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$	Formule moléculaire et état	Valeur de l'ana- lyse élémentaire Calculé (%) trouvé (%)	Spectre de masse (M ⁺)	Spectre RMN (δ , CDCl ₃)
					C H N		
47	C	1 H H	-NH_2	C ₁₀ H ₂₁ ON, oil	70.12 12.36 8.18 70.01 12.29 8.23	171	0.9–1.0 (9H, m), 1.0–1.8 (8H, m), 2.2 (2H, d), 5.7 (1H, s), 6.3 (1H, s)
48	C	1 H H		C ₁₄ H ₂₇ O ₂ N, oil	69.66 11.28 5.80 69.51 11.12 5.94	241	0.9–1.0 (9H, m), 1.0–1.8 (8H, m), 2.2 (2H, d), 3.4–3.7 (8H, m)
49	C	1 H H		C ₁₈ H ₂₉ ON, oil	78.49 10.61 5.09 78.55 10.54 5.18	275	0.9–1.0 (9H, m), 1.0–1.8 (8H, m), 2.2 (2H, d), 2.2 (6H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
50	C	2 H H	-NH_2	C ₁₅ H ₃₁ ON, oil	74.63 12.94 5.80 74.50 13.11 5.92	241	0.9–1.0 (12H, m), 1.0–1.8 (15H, m), 2.2 (2H, d), 5.7 (1H, s), 6.3 (1H, s)
51	C	2 H H		C ₁₉ H ₃₇ O ₂ N, oil	73.26 11.97 4.50 73.10 11.89 4.62	311	0.9–1.0 (12H, m), 1.0–1.8 (15H, m), 2.2 (2H, d), 3.4–3.7 (8H, m)
52	C	2 H H		C ₂₃ H ₃₉ ON, oil	79.94 11.38 4.05 80.10 11.24 4.01	345	0.9–1.0 (12H, m), 1.0–1.8 (15H, m), 2.2 (2H, d), 2.2 (6H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
53	C	3 H H	-NH_2	C ₂₀ H ₄₁ ON, oil	77.10 13.27 4.50 77.02 13.39 4.61	311	0.9–1.0 (15H, m), 1.0–1.8 (22H, m), 2.2 (2H, d), 5.7 (1H, s), 6.3 (1H, s)
54	C	3 H H		C ₂₄ H ₄₇ O ₂ N, oil	75.53 12.41 3.67 75.41 12.55 3.72	381	0.9–1.0 (15H, m), 1.0–1.8 (22H, m), 2.2 (2H, d), 3.4–3.7 (8H, m)
55	C	3 H H		C ₂₈ H ₄₉ ON, oil	80.90 11.88 3.37 81.05 11.79 3.27	415	0.9–1.0 (15H, m), 1.0–1.8 (22H, m), 2.2 (2H, d), 2.2 (6H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
56	C	4 H H	-NH_2	C ₂₅ H ₅₁ ON, oil	78.67 13.47 3.65 78.77 13.36 3.60	381	0.9–1.0 (18H, m), 1.0–1.8 (29H, m), 2.2 (2H, d), 5.7 (1H, s), 6.3 (1H, s)
57	C	4 H H		C ₂₉ H ₅₇ O ₂ N, oil	77.10 12.72 3.10 77.23 12.63 3.02	451	0.9–1.0 (18H, m), 1.0–1.8 (29H, m), 2.2 (2H, d), 3.4–3.7 (8H, m)
58	C	4 H H		C ₃₃ H ₅₉ ON, oil	81.58 12.24 2.88 81.69 12.39 2.70	485	0.9–1.0 (18H, m), 1.0–1.8 (29H, m), 2.2 (2H, d), 2.2 (6H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)

Exemple 59

Cet exemple illustre la synthèse du 3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénamide (composé J).

5 g d'hydru de sodium 55% ont été suspendus dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre et 25 g de diéthylphosphonoacétamine ont été ajoutés à cette suspension. Puis, 16,8 g de farnésylacétone ont été ajoutés et le mélange a été agité à 50 °C pendant 2 heures. Au mélange réactionnel liquide ont été ajoutés 100 ml d'eau, et le mélange a été extrait avec du n-hexane. L'extrait a été ensuite lavé avec de l'eau et séché, puis le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 7 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm⁻¹, neat) 3500, 3400, 1650

Spectre de masse: 303 (M⁺)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour C₂₀H₃₃ON:

Calculé: C = 79.15%, H = 10.96%, N = 4.62%

Trouvé: C = 79.04%, H = 11.08%, N = 4.70%

Spectre RMN (δ , CDCl₃):

50 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2 (12H, m), 5.0–5.2 (3H, m), 5.7 (1H, s), 5.8 (1H, s), 6.3 (1H, s).

Exemple 60

Cet exemple illustre la synthèse du N,N-diméthyl-3,7,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénamide (composé K).

28,5 g de N,N-diméthyl-diéthylphosphonoacétamine ont été ajoutés à une suspension de 5 g d'hydru de sodium 55% dans du tétrahydrofurane anhydre, et 16,8 g de farnésylacétone ont été ajoutés et le mélange a été agité à 50 °C pendant 2 heures. Au mélange réactionnel liquide ont été ajoutés 100 ml d'eau, et le mélange a été extrait avec du n-hexane. L'extrait a été lavé avec de l'eau et séché, puis le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur 60 colonne de silicagel pour obtenir 16 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm⁻¹, neat) 1650

Spectre de masse: 331 (M⁺)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $C_{22}H_{37}ON$:
 Calculé: C = 79.70%, H = 11.25%, N = 4.23%
 Trouvé: C = 79.61%, H = 11.31%, N = 4.35%

Spectre RMN (δ , $CDCl_3$):
 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (12H, m), 2.98 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.0–5.2 (3H, m), 5.8 (1H, s).

Exemple 61

Cet exemple illustre la synthèse de la 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoyl)morpholine (composé M).

22 g de diéthylphosphonoacétomorpholide ont été ajoutés à une suspension de 6,5 g d'hydrure de sodium 55% dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre, et 16,8 g de farnésylacétone ont été ajoutés et le mélange a été agité à 50 °C pendant 2 heures. Au mélange réactionnel liquide ont été ajoutés 100 ml d'eau et le mélange a été extrait avec du n-hexane. L'extrait a été ensuite lavé avec de l'eau et séché, puis le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 17,5 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 1650, 1100

Spectre de masse: 373 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $C_{24}H_{39}O_2N$:
 Calculé: C = 77.16%, H = 10.52%, N = 3.75%
 Trouvé: C = 77.04%, H = 10.47%, N = 3.91%

Spectre RMN (δ , $CDCl_3$):
 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (12H, m), 3.4–3.8 (8H, m), 5.0–5.2 (3H, m), 5.8 (1H, s).

Exemple 62

Cet exemple illustre la synthèse de la 1-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoyl)-4-formylpipérazine.

Dans le tétrahydrofurane, 44 g de diéthylphosphonoacétato-4-formylpipérazide, 6,5 g d'hydrure de sodium 55% et 28,3 g de farnésylacétone ont été mis en réaction et traités de la même manière que décrit dans l'exemple 59 pour obtenir 31 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 1680, 1640

Spectre de masse: 400 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $C_{25}H_{40}O_2N_2$:
 Calculé: C = 74.95%, H = 10.07%, N = 6.99%
 Trouvé: C = 74.81%, H = 9.93%, N = 6.88%

Spectre RMN (δ , $CDCl_3$):
 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (12H, m), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (3H, m), 5.8 (1H, s), 8.1 (1H, s)

Exemple 63

Cet exemple illustre la synthèse de la 1-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoyl)pipérazine.

30 g du composé obtenu dans l'exemple 62 ont été ajoutés à 150 ml de diméthylsulfoxyde anhydre contenant 3,2 g d'hydrure de sodium 55%, et le mélange a été agité à une température de 100 à 120 °C pendant 1 heure. Puis le mélange réactionnel liquide a été versé dans de l'eau glacée et le mélange a été extrait avec du n-hexane. L'extrait a été ensuite lavé avec de l'eau et séché, puis le solvant a été éliminé par distillation et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de silicagel pour obtenir 6,5 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 1640

Spectre de masse: 327 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $C_{24}H_{40}ON_2$:
 Calculé: C = 77.36%, H = 10.82%, N = 7.52%
 Trouvé: C = 77.18%, H = 10.91%, N = 7.70%

Spectre RMN (δ , $CDCl_3$):

1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (12H, m), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (3H, m), 5.8 (1H, s)

Exemple 64

Cet exemple illustre la synthèse de la 1-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoyl)-4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine (composé L).

Dans le tétrahydrofurane, 37 g de diéthylphosphonoacétato-4-(2-hydroxyéthyl)pipérazide, 4,2 g d'hydrure de sodium 55% et 21 g de farnésylacétone ont été mis en réaction et traités de la même manière que décrit dans l'exemple 59 pour obtenir 12 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 3400, 1650

Spectre de masse: 416 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $C_{26}H_{44}O_2N_2$:
 Calculé: C = 74.95%, H = 10.65%, N = 6.72%
 Trouvé: C = 74.77%, H = 10.52%, N = 6.88%

Spectre RMN (δ , $CDCl_3$):
 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (12H, m), 2.4–2.6 (6H, m), 3.04 (1H, s), 3.4–3.7 (6H, m), 5.0–5.2 (3H, m), 5.8 (1H, s)

Exemple 65

Cet exemple illustre la synthèse du N-(2,6-diméthylphényl)-3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénamide.

Dans le tétrahydrofurane, 24 g de diéthylphosphono- α -(2,6-diméthylphényl)acétamide, 3,3 g d'hydrure de sodium 55% et 15 g de farnésylacétone ont été mis en réaction et traités de la même manière que décrit dans l'exemple 59 pour obtenir 14 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 3250, 1650

Spectre de masse: 407 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $C_{28}H_{41}ON$:
 Calculé: C = 82.50%, H = 10.14%, N = 3.44%
 Trouvé: C = 82.72%, H = 10.21%, N = 3.29%

Spectre RMN (δ , $CDCl_3$):
 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (12H, m), 2.2 (6H, s), 5.0–5.2 (3H, m), 5.8 (1H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s).

Exemple 66

Cet exemple illustre la synthèse de la 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2-hexadécaénoyl)morpholine (composé I).

Dans le tétrahydrofurane, 22 g de diéthylphosphonoacétato-morpholide, 5 g d'hydrure de sodium 55% et 17 g de 3,7,10-triméthylododécanylacétone ont été mis en réaction et traités de la même manière que dans l'exemple 59 pour obtenir 17 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 1640, 1100

Spectre de masse: 379 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $C_{24}H_{45}O_2N$:
 Calculé: C = 75.93%, H = 11.95%, N = 3.69%
 Trouvé: C = 75.99%, H = 11.88%, N = 3.74%

Spectre RMN (δ , $CDCl_3$):
 0.9–1.0 (12H, m), 1.0–1.8 (21H, m), 1.92 (3H, s), 3.4–3.6 (8H, m), 5.8 (1H, s)

Exemple 67

Cet exemple illustre la synthèse de la 4-(3,7,11-triméthyl-2,6,10-dodécatriénoyl)morpholine.

Dans le tétrahydrofurane, 18 g de diéthylphosphonoacétomorpholide, 5,2 g d'hydrure de sodium 55% et 8,8 g de géranylacétone ont été mis en réaction et traités de la même manière que décrit dans l'exemple 59 pour obtenir 9,4 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption IR (cm^{-1} , neat) 1650, 1100

Spectre de masse: 305 (M +)

Valeurs de l'analyse élémentaire pour $C_{19}H_{31}O_2N$:
 Calculé: C = 74.71%, H = 10.23%, N = 4.59%
 Trouvé: C = 74.82%, H = 10.11%, N = 4.63%

Spectre RMN (δ , $CDCl_3$):
 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (8H, m),
 3.4–3.8 (8H, m), 5.0–5.2 (2H, m), 5.8 (1H, s)

Les composés des exemples 68 à 110 ont été synthétisés de

la même manière que décrit dans les exemples 59 à 67 selon le procédé B décrit précédemment. Ces composés sont présentés dans le tableau 6. Dans ce tableau 6, le symbol «—» dans la colonne «a, b» indique que a et b définissent ensemble une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels ils sont liés.

Tableau 6

Tableau 6

$$H \left(CH_2 - \underset{\substack{| \\ a}}{\overset{\substack{CH_3 \\ |}}{C}} - \underset{\substack{| \\ b}}{CH} - CH_2 \right)_n CH_2 - \underset{\substack{| \\ CH_3}}{C} = CH - CON \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix} \quad (I-2)$$

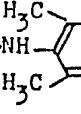
Exem- ple No.	n	a	b	$\begin{matrix} R_1 \\ \nearrow \\ -N \\ \searrow \\ R_2 \end{matrix}$	Formule moléculaire et état	Valeur de l'analyse élémentaire calculé (%) trouvé (%)	Spectre de masse (M +)	Spectre RMN (δ , $CDCl_3$)
						C H N		
68	1	—	—	$-NH_2$	$C_{10}H_{17}ON$, oil	71.81 10.25 8.38 71.69 10.20 8.45	167	1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.18–2.24 (4H, m), 5.0–5.2 (1H, m), 5.7 (1H, s), 5.8 (1H, s), 6.3 (1H, s)
69	1	—	—	$-NHCH_3$	$C_{11}H_{19}ON$, oil	72.88 10.57 7.73 72.69 10.63 7.82	181	1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.18–2.24 (4H, m), 3.0 (3H, s), 5.0–5.2 (1H, m), 5.5 (1H, s), 5.8 (1H, s)
70	1	—	—	$\begin{matrix} CH_3 \\ \nearrow \\ -N \\ \searrow \\ CH_3 \end{matrix}$	$C_{12}H_{21}ON$, oil	73.79 10.84 7.17 73.90 10.79 7.20	195	1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.18–2.24 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.0–5.2 (1H, m), 5.8 (1H, s)
71	1	—	—		$C_{14}H_{23}ON$, oil	75.97 10.47 6.33 75.88 10.52 6.27	221	1.4–2.7 (4H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.18–2.24 (4H, m), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (1H, m), 5.8 (1H, s)
72	1	—	—		$C_{15}H_{25}ON$, oil	76.54 10.71 5.95 76.66 10.61 5.99	235	1.4–2.7 (6H, m), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.18–2.24 (4H, m), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (1H, m), 5.8 (1H, s)
73	1	—	—		$C_{14}H_{23}O_2N$, oil	70.85 9.77 5.90 70.99 9.65 5.98	237	1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.18–2.24 (4H, m), 3.4–3.8 (8H, m), 5.0–5.2 (1H, m), 5.8 (1H, s)
74	1	—	—	$\begin{matrix} \diagup N \diagdown \\ \diagdown N \diagup \end{matrix} - CHO$	$C_{15}H_{24}O_2N_2$, oil	68.15 9.15 10.60 68.03 9.02 10.71	264	1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (4H, m), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (1H, m), 5.8 (1H, s), 8.1 (1H, s)
75	1	—	—		$C_{14}H_{24}ON_2$, oil	71.14 10.24 11.85 71.00 10.18 11.94	236	1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.18–2.24 (4H, m), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (1H, m), 5.8 (1H, s)
76	1	—	—	$\begin{matrix} \diagup N \diagdown \\ \diagdown N \diagup \end{matrix} - (CH_2)_2OH$	$C_{16}H_{28}O_2N_2$, oil	68.53 10.07 9.99 68.41 10.15 10.08	280	1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.18–2.24 (4H, m), 2.4–2.6 (6H, m), 3.04 (1H, s), 3.4–3.7 (6H, m), 5.0–5.2 (1H, s), 5.8 (1H, s)
77	1	—	—		$C_{18}H_{25}ON$, oil	79.66 9.29 5.16 79.80 9.19 5.22	271	1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.18–2.24 (4H, m), 2.2 (6H, s), 5.0–5.2 (1H, m), 5.8 (1H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)

Tableau 6 (suite)

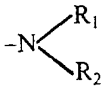
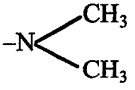
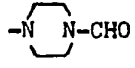
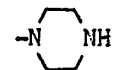
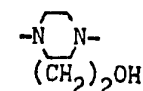
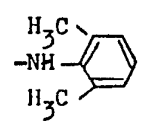
Exem- ple No.	n	a	b		Formule molé- culaire et état	Valeur de l'ana- lyse élémentaire calculé (%) trouvé (%)	Spectre de masse (M +)	Spectre RMN (δ, CDCl ₃)
						C H N		
78	2	—	—	—NH_2	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ON}$, oil	76.54 10.71 5.95 76.42 10.64 5.99	235	1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (8H, m), 5.0–5.2 (2H, m), 5.7 (1H, s), 5.8 (1H, s), 6.3 (1H, s)
79	2	—	—	—NHCH_3	$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ON}$, oil	77.06 10.91 5.62 77.15 10.80 5.73	249	1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (8H, m), 3.0 (3H, s), 5.0–5.2 (2H, m), 5.5 (1H, s), 5.8 (1H, s)
80	2	—	—		$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{ON}$, oil	77.51 11.08 5.33 77.60 11.12 5.29	263	1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (8H, m), 2.98 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.0–5.2 (2H, m), 5.8 (1H, s)
81	2	—	—		$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{ON}$, oil	78.84 10.80 4.84 78.70 10.91 4.72	289	1.4–2.7 (4H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (8H, m), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (2H, m), 5.8 (1H, s)
82	2	—	—		$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{ON}$, oil	79.15 10.96 4.62 79.02 10.81 4.75	303	1.4–2.7 (6H, m), 1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (8H, m), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (2H, m), 5.8 (1H, s)
83	2	—	—		$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2$, oil	72.25 9.70 8.43 72.11 9.62 8.56	332	1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (8H, m), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (2H, m), 5.8 (1H, s), 8.1 (1H, s)
84	2	—	—		$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{ON}_2$, oil	74.95 10.59 9.20 74.78 10.48 9.33	304	1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (8H, m), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (2H, m), 5.8 (1H, s)
85	2	—	—		$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_2$, oil	72.37 10.41 8.04 72.52 10.35 8.11	348	1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (8H, m), 2.4–2.6 (6H, m), 3.04 (1H, s), 3.4–3.7 (6H, m), 5.0–5.2 (2H, m), 5.8 (1H, s)
86	2	—	—		$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ON}$, oil	81.36 9.80 4.13 81.27 9.91 4.08	339	1.64 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (8H, m), 2.2 (6H, s), 5.0–5.2 (2H, m), 5.8 (1H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
87	3	—	—	—NHCH_3	$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{ON}$, oil	79.44 11.11 4.41 79.52 11.15 4.30	317	1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (12H, m), 3.0 (3H, s), 5.0–5.2 (3H, m), 5.5 (1H, s), 5.7 (1H, s)
88	3	—	—		$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{ON}$, oil	80.61 10.99 3.92 80.75 10.87 3.99	357	1.3–2.7 (4H, m), 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (12H, m), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (3H, m), 5.8 (1H, s)
89	3	—	—		$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{ON}$, oil	80.80 11.12 3.77 80.96 11.15 3.64	371	1.4–2.7 (4H, m), 1.64 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (12H, m), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (3H, m), 5.8 (1H, s)
90	4	—	—	—NH_2	$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{ON}$, oil	80.80 11.12 3.77 80.64 11.22 3.89	371	1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (16H, m), 5.0–5.2 (4H, m), 5.7 (1H, s), 5.8 (1H, s), 6.3 (1H, s)
91	4	—	—	—NHCH_3	$\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{ON}$, oil	80.98 11.24 3.63 80.72 11.21 3.75	385	1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (16H, m), 3.0 (3H, s), 5.0–5.2 (4H, m), 5.5 (1H, s), 5.8 (1H, s)

Tableau 6 (suite)

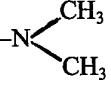
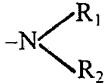
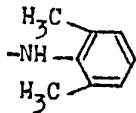
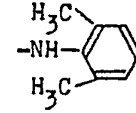
Exem- ple No.	n	a	b		Formule molé- culaire et état	Valeur de l'ana- lyse élémentaire calculé (%) trouvé (%)	Spectre de masse (M +)	Spectre RMN (δ, CDCl ₃)
						C H N		
92	4	—	—		C ₂₇ H ₄₅ ON, oil	81.14 81.31	11.35 3.51 11.30 3.42	399 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (16H, m), 2.98 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.0–5.2 (4H, m), 5.8 (1H, s)
93	4	—	—		C ₂₉ H ₄₇ ON, oil	81.82 81.96	11.13 3.29 11.21 3.14	425 1.47–2.7 (4H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (16H, m), 3.2–4.7, (4H, m), 5.0–5.2 (4H, m), 5.8 (1H, s)
94	4	—	—		C ₃₀ H ₄₉ ON, oil	81.94 81.78	11.23 3.19 11.20 3.22	439 1.4–2.7 (6H, m), 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (16H, m), 3.2–4.7 (4H, m), 5.0–5.2 (4H, m), 5.8 (1H, s)
95	4	—	—		C ₂₉ H ₄₇ O ₂ N, oil	78.86 78.78	10.73 3.17 10.84 3.22	441 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (16H, m), 3.4–3.8 (8H, m), 5.0–5.2 (4H, m), 5.8 (1H, s)
96	4	—	—		C ₃₀ H ₄₈ O ₂ N ₂ , oil	76.87 76.64	10.32 5.98 10.18 6.14	468 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (16H, m), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (4H, m), 5.8 (1H, s), 8.1 (1H, s)
97	4	—	—		C ₂₉ H ₄₈ ON ₂ , oil	79.03 79.14	10.93 6.36 10.80 6.46	440 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (16H, m), 2.8–2.9 (4H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 5.0–5.2 (4H, m), 5.8 (1H, s)
98	4	—	—		C ₃₁ H ₅₂ O ₂ N ₂ , oil	76.81 76.70	10.81 5.78 10.83 5.90	484 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (16H, m), 2.4–2.6 (6H, m), 3.04 (1H, s), 3.4–3.7 (6H, m), 5.0–5.2 (4H, m), 5.8 (1H, s)
99	4	—	—		C ₃₃ H ₄₉ ON, oil	83.31 83.12	10.38 2.94 10.29 3.11	4.75 1.64 (12H, s), 1.72 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.0–2.2 (16H, m), 2.2 (6H, s), 5.0–5.2 (4H, m), 5.8 (1H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
100	1	H	H	—NH ₂	C ₁₀ H ₁₉ ON, oil	70.96 70.79	11.32 8.28 11.44 8.43	169 0.9–1.0 (6H, m), 1.0–1.8 (7H, m), 1.92 (3H, s), 5.7 (1H, s), 5.8 (1H, s), 6.3 (1H, s)
101	1	H	H		C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N, oil	70.25 70.31	10.53 5.85 10.59 5.96	239 0.9–1.0 (6H, m), 1.0–1.8 (7H, m), 1.92 (3H, s), 3.4–3.6 (8H, m), 5.8 (1H, s)
102	1	H	H		C ₁₈ H ₂₇ ON, oil	79.07 79.29	9.95 5.12 9.81 5.07	273 0.9–1.0 (6H, m), 1.0–1.8 (7H, m), 1.92 (3H, s), 2.2 (6H, s), 5.8 (1H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
103	2	H	H	—NH ₂	C ₁₅ H ₂₉ ON, oil	75.25 75.08	12.21 5.85 12.37 5.94	239 0.9–1.0 (9H, m), 1.0–1.8 (14H, m), 1.92 (3H, s), 5.7 (1H, s), 5.8 (1H, s), 6.3 (1H, s)
104	2	H	H		C ₁₉ H ₃₅ O ₂ N, oil	73.73 73.62	11.40 4.53 11.32 4.70	309 0.9–1.0 (9H, m), 1.0–1.8 (14H, m), 1.92 (3H, s), 3.4–3.6 (8H, m), 5.8 (1H, s)
105	2	H	H		C ₂₃ H ₃₇ ON, oil	80.41 80.34	10.86 4.08 10.72 4.16	343 0.9–1.0 (9H, m), 1.0–1.8 (14H, m), 1.92 (3H, s), 2.2 (6H, s), 5.8 (1H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
106	3	H	H	—NH ₂	C ₂₀ H ₃₉ ON, oil	77.60 77.50	12.70 4.53 12.88 4.65	309 0.9–1.0 (12H, m), 1.0–1.8 (21H, m), 1.92 (3H, s), 5.7 (1H, s), 5.8 (1H, s), 6.3 (1H, s)

Tableau 6 (suite)

Exem- ple No.	n	a	b		Formule molé- culaire et état	Valeur de l'ana- lyse élémentaire calculé (%) trouvé (%)	Spectre de masse (M +)	Spectre RMN (δ, CDCl ₃)	
						C H N			
107	3	H	H		C ₂₈ H ₄₇ ON, oil	81.29 81.39	11.45 3.39 11.35 3.26	413	0.9–1.0 (12H, m), 1.0–1.8 (21H, m), 1.92 (3H, s), 2.2 (6H, s), 5.8 (1H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)
108	4	H	H	-NH ₂	C ₂₅ H ₄₉ ON, oil	79.09 79.02	13.01 3.69 13.14 3.77	379	0.9–1.0 (15H, m), 1.0–1.8 (28H, m), 1.92 (3H, s), 5.7 (1H, s), 5.8 (1H, s), 6.3 (1H, s)
109	4	H	H		C ₂₉ H ₅₅ O ₂ N, oil	77.44 77.56	12.33 3.11 12.14 3.19	449	0.9–1.0 (15H, m), 1.0–1.8 (28H, m), 1.92 (3H, s), 3.4–3.6 (8H, m), 5.8 (1H, s)
110	4	H	H		C ₃₃ H ₅₇ ON, oil	81.92 81.77	11.88 2.90 11.74 3.08	483	0.9–1.0 (15H, m), 1.0–1.8 (28H, m), 1.92 (3H, s), 2.2 (6H, s), 5.8 (1H, s), 7.02 (3H, s), 7.5 (1H, s)

Exemple 111 (tablettes)

Composé de l'exemple 3	50 g
Anhydride silicique	30 g
Cellulose cristalline	50 g
Amidon de blé	36 g
Hydroxypropyl-cellulose	10 g
Stéarate de calcium	4 g

Des tablettes ont été préparées à partir de la composition ci-dessus selon une technique conventionnelle et de manière à ce que chaque tablette contienne 180 mg de la composition.

Exemple 112 (capsules)

Composé de l'exemple 8	50 g
Anhydride silicique	35 g
Hydrate d'anhydride silicique	5 g
Cellulose cristalline	50 g
Hydroxypropyl-cellulose	6 g
Amidon de blé	49 g
Talc	5 g

La composition ci-dessus a été mise sous forme de granules et emballée dans des capsules dures de gélatine (No. 3) selon une technique conventionnelle et de telle sorte que chaque capsule contienne 200 mg de la composition.

Exemple 113 (tablettes)

Composé de l'exemple 61	50 g
Anhydride silicique	30 g
Cellulose cristalline	50 g
Amidon de blé	36 g
Hydroxypropyl-cellulose	10 g
Stéarate de calcium	4 g

Des tablettes ont été préparées à partir de la composition ci-dessus selon une technique conventionnelle et de telle sorte que chaque tablette contienne 180 mg de la composition.

Exemple 114

Composé de l'exemple 66	50 g
Anhydride silicique	35 g
Hydrate d'anhydride silicique	5 g
Cellulose cristalline	50 g
Hydroxypropyl-cellulose	6 g
Amidon de blé	49 g
Talc	5 g

La composition ci-dessus a été mise sous forme de granules et emballée dans des capsules dures de gélatine (No. 3) selon une technique conventionnelle et de telle sorte que chaque capsule contienne 200 mg de la composition.