RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 497 802**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 81 22993**

(54) **Nouveaux amides polyprénylcarboxyliques, procédé de préparation de ceux-ci et composition pharmaceutique à base desdits amides.**

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). **C 07 D 295/18; A 61 K 31/16; C 07 C 103/133.**

(22) Date de dépôt..... 9 décembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Japon, 14 août 1979, n° 102747/79; et 28 août 1979, n° 108668/79.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 28 du 16-7-1982.

(71) Déposant : Société dite : EISAI CO., LTD, résidant au Japon.

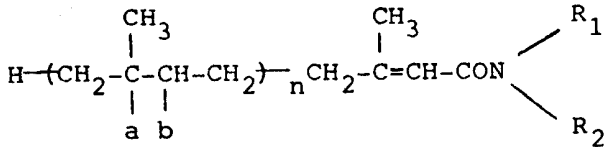
(72) Invention de : Isao Yamatsu, Yuichi Inai, Shinya Abe, Hideaki Watanabe, Toshiji Igarashi, Hiroyuki Shiojiri, Yoshio Tanabe et Kuniko Hara.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

2e demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 12 août 1980 de la demande de brevet initiale n° 80 17742 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

La présente invention concerne les amides polyprénylcarboxyliques représentés par la formule générale suivante (I) :

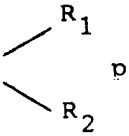


(I)

dans laquelle n est un nombre entier allant de 1 à 4, a et b représentent des atomes d'hydrogène ou une liaison directe additionnelle entre les atomes de carbone auxquels a et b sont reliés, et R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle éventuellement substitué ou un groupe aralkyle éventuellement substitué ou bien R_1 et R_2 forment, considérés avec l'atome d'azote adjacent, un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons qui peut contenir d'autres hétéro-atomes ou qui peut être substitué.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation des amides polyprénylcarboxyliques précités ainsi qu'une composition pharmaceutique pour le traitement des troubles hépatiques, cette composition contenant l'amide polyprénylcarboxylique précité.

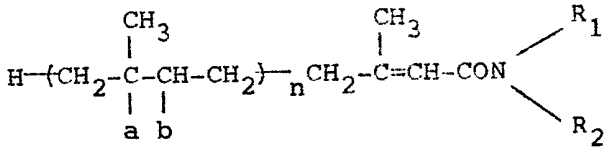
Dans la formule générale (I) mentionnée plus haut, R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur tel qu'un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe isopropyle, un groupe n-propyle, un groupe t-butyle ou un groupe n-butyle, un groupe phényle ou un groupe aralkyle tel qu'un groupe benzyle ou un groupe phényléthyle. Ces groupes phényle et aralkyle peuvent être substitués sur le noyau aromatique par un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy, un groupe méthylènedioxy ou un atome d'halogène.

De plus,  peut former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons. Comme exemples de tels noyaux hétérocycliques, on peut citer le groupe morpholino, le groupe

1-pyrrolidinyle, le groupe pipéridino et le groupe 1-pipérazinyle. Ces noyaux hétérocycliques peuvent être substitués sur le noyau par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy, un groupe hydroxy(alkyle inférieur), un groupe phényle, un groupe alcoxyphényle, un groupe hydroxyle, un groupe formyle ou un atome d'halogène.

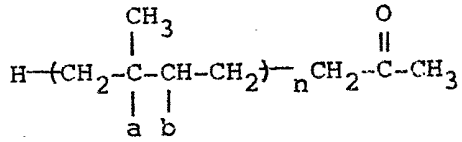
Les composés de la présente invention peuvent être préparés selon le procédé suivant :

Un composé selon l'invention, qui est représenté par la formule générale suivante (I) :



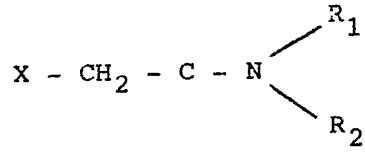
(I)

dans laquelle a, b, R_1 et R_2 ont les significations précitées, peut être obtenu en faisant réagir les composés représentés par la formule générale suivante (V) :



(V)

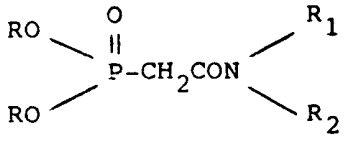
dans laquelle n, a et b ont les significations précitées, avec un réactif de Wittig dérivant d'un composé représenté par la formule générale suivante (VIII) :



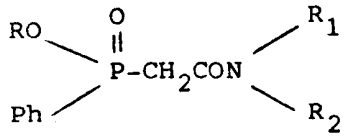
(VIII)

dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_1 et R_2 ont les significations précitées.

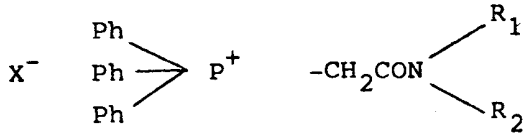
Le réactif de Wittig dérivant d'un composé de formule générale (VIII) peut être choisi parmi les composés répondant aux formules générales suivantes (IX), (X) et (XI), qui sont obtenus en faisant réagir le composé de formule générale (VIII) avec un phosphite de trialkyle, une phényldialcoxyphosphine et une triphénylphosphine, respectivement :



(IX)



(X)



(XI)

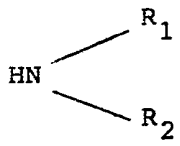
dans lesquelles R représente un groupe alkyle, Ph représente un groupe phényle, tandis que R_1, R_2 et X ont les significations précitées.

Ces réactifs de Wittig peuvent être préparés selon des procédés classiques, par exemple le procédé de Wadworth et al. (Voir J.Am. Chem. Soc., 83, page 1733 (1961)), le procédé de Greenwald et al. (voir J. Org. Chem. 28, page 1128 (1963)), et le procédé de Horner et al. (voir Ber., 95, page 581 (1962)).

La réaction du réactif de Wittig avec le composé de formule générale (V) peut être effectuée, par exemple, selon le procédé usuel de la réaction de Wittig, procédé qui est décrit dans les références de la littérature mentionnée ci-dessus.

La réaction est habituellement effectuée en présence d'un réactif basique comme le butyl-lithium, l'amidure de sodium, l'hydrure de sodium, le méthylate de sodium, le t-butoxyde de potassium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium ou la triéthylamine. Le solvant utilisé est le benzène, le xylène, le n-hexane, l'éther de pétrole, l'éther isopropylique, le dioxanne, le tétrahydrofuranne, l'acétate d'éthyle, le diméthylformamide ou analogue.

Le composé de formule générale (VIII) peut être obtenu par réaction d'un composé représenté par la formule générale suivante (III) :



(III)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations précitées, avec un halogénure d'halogénoacétyle, dans un solvant comme la pyridine ou la triéthylamine.

Si le composé de formule générale (III) contient un autre groupe fonctionnel capable de réagir avec l'halogénure d'halogénoacétyle, le composé recherché peut être obtenu en faisant réagir un tel composé de formule (III) dans lequel ledit autre groupe fonctionnel est protégé par un groupe protecteur, avec l'halogénure d'halogénoacétyle, pour former un réactif de Wittig et, après la réaction de Wittig, en éliminant le groupe protecteur. Par exemple, dans le cas où le composé de formule générale (XII) est la pipérazine, on utilise la 1-formylpipérazine et on élimine finalement le groupe formyle.

Le composé de la présente invention constitue un agent thérapeutique intéressant pour le traitement des troubles hépatiques. Le foie est le siège de troubles tels que l'inflammation, la dégénérescence, la cirrhose, l'anacholie et le métabolisme anormal du saccharose, ces troubles étant provoqués par divers facteurs comme l'alcool, le manque de nourriture, les virus, les produits chimiques et les toxines. Le composé selon l'invention atténue ou prévient ces troubles.

On va maintenant donner les résultats d'essais pharmacologiques effectués sur divers composés conformes à la présente invention.

Composés soumis aux essais.

- 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-hexadéca-

tétraénamide (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).

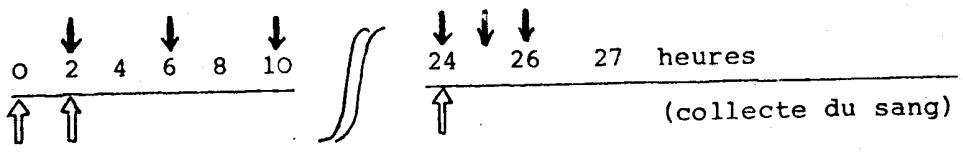
Expérience I.

On étudie l'effet sur un trouble hépatique, en l'occurrence l'hépatite induite par la D-galactosamine, par administration dans la cavité abdominale.

Les animaux soumis aux essais sont des rats de la série SD présentant un poids corporel d'environ 250 g. Le chlorhydrate de D-galactosamine (250 mg/kg à chaque fois) et le composé d'essai (50 mg/kg à chaque fois) sont administrés dans la cavité abdominale conformément au programme décrit ci-après. Lorsque l'expérience est terminée, on recueille le sang des animaux d'essai et on détermine la valeur GOT, la valeur GPT, la valeur d'alcali-phosphatase, qui sont des indicateurs du degré ou gravité du trouble hépatique.

Le composé d'essai est mis en suspension dans une solution aqueuse à 5 % de gomme arabique et est administré sous cette forme. Le chlorhydrate de D-galactosamine est dissous dans l'eau distillée, la valeur du pH de la solution est réglée à 7 par addition d'hydroxyde de potassium et la solution résultante est administrée. Le composé d'essai est administré à un groupe constitué de 9 rats, tandis qu'une solution aqueuse à 5 % de gomme arabique, exempte dudit composé d'essai, est administrée, au lieu de ce composé d'essai, à un groupe témoin constitué de 14 rats. Ni le composé d'essai, ni le chlorhydrate de D-galactosamine ne sont administrés à un groupe normal constitué de 9 rats.

Programme d'administration :



⇧ : administration du composé d'essai dans la cavité abdominale.

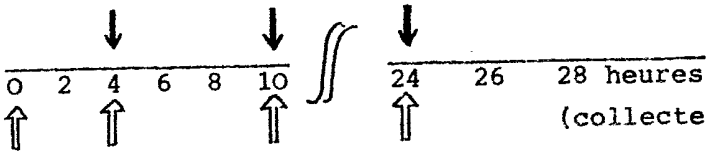
↑ : administration du chlorhydrate de D-galactosamine dans la cavité abdominale.

Expérience II.

On étudie l'effet sur un trouble du foie, en l'occurrence l'hépatite induite par la D-galactosamine, par administration orale.

On administre du chlorhydrate de D-galactosamine (200 mg/kg à chaque fois) par voie hypodermique et on administre oralement le composé de l'essai (400 mg/kg à chaque fois). Le groupe recevant ce composé est constitué de 9 rats, le groupe témoin est constitué de 14 rats et le groupe normal comprend 8 rats. Le programme d'administration est le suivant :

Programme d'administration :



⇧ : administration orale du composé d'essai.

↑ : administration hypodermique du chlorhydrate de D-galactosamine.

Les autres conditions de l'essai sont les mêmes que dans l'expérience I.

Résultats expérimentaux.

Les résultats obtenus sont donnés dans les tableaux I et II.

GPT = transaminase glutamique pyruvique.

GOT = transaminase glutamique oxalo-acétique.

TABLEAU I

Administration dans la cavité abdominale

Groupe d'essai	Valeurs déterminées		
	Valeur GPT (unités carmen)	Valeur GOT (unités carmen)	Valeur d'alcali-phosphatase (unités KA)
Groupe normal	39,0 ± 2,4	129,9 ± 10,1	48,9 ± 4,7
Groupe témoin	992,3 ± 121,2	1081,8 ± 90,3	125,7 ± 4,9
Groupe des composés administrés			
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 II

Administration orale

Groupe d'essai	Valeurs déterminées		
	Valeur GPT (unités carmen)	Valeur GOT (unités carmen)	Valeur d'alcali-phosphatase (unités KA)
Groupe normal	34,8 ± 1,9	129,4 ± 12,6	49,3 ± 4,4
Groupe témoin	395,7 ± 49,3	573,7 ± 59,1	67,4 ± 2,9
Groupe de composés administrés			
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

Il résulte clairement de l'examen des tableaux I et II que la valeur GPT, la valeur GOT et la valeur d'alcali-phosphatase du groupe auquel on administre les composés d'essai sont, pour chaque composé, plus faibles que celles du groupe témoin et qu'elles sont voisines des valeurs du groupe normal. Ces résultats montrent que le trouble hépatique induit par administration du chlorhydrate de D-galactosamine peut être atténué ou prévenu par administration des composés de la présente invention.

Toxicité.

Les composés I et M sont mis séparément en suspension dans des solutions aqueuses à 5 % de gomme arabique et les compositions d'essai sont administrées oralement à des rats de la série Wistar, la dose étant de 4000 mg/kg. Aucun des rats ne meurt.

D'après les résultats ci-dessus, on comprendra facilement que les composés de la présente invention présentent une faible toxicité et qu'ils peuvent être utilisés pour le traitement des troubles hépatiques.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés oralement ou par d'autres voies, mais l'administration orale est tout particulièrement préférée. La dose quotidienne pour un adulte est de 50 à 2000 mg, de préférence 200 à 600 mg. Les composés de la présente invention peuvent être administrés sous forme de poudre, de granulés, de capsules dures, de comprimés ou de capsules molles. Ces unités dosées peuvent être fabriquées en utilisant des supports ou véhicules habituellement mis en oeuvre dans l'industrie pharmaceutique.

La présente invention sera maintenant décrite en référence aux exemples suivants.

Exemple 1.

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

On met 5 g d'hydrure de sodium à 55 % en suspension dans 100 ml de tétrahydrofuranne anhydre et on ajoute 25 g de diéthylphosphonoacétamide à la suspension. On ajoute ensuite 16,8 g de farnésylacétone à celle-ci et on agite le mélange à 50°C pendant 2 heures. On ajoute ensuite 100 ml d'eau au mélange réactionnel liquide et on soumet ce mélange à une extraction par le n-hexane. L'extrait est lavé à l'eau et séché et le solvant est éliminé par distillation tandis que le résidu est purifié par chromatographie en colonne en utilisant un gel de silice, ce qui donne 7 g du composé recherché, sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption infrarouge (cm^{-1}, produit pur) :
3500, 3400, 1650 :
Spectre de masse :
303 (M+).
Analyse élémentaire pour la formule $C_{20}H_{33}ON$:
Valeurs calculées : C = 79,15 % ; H = 10,96 % ; N = 4,62 %.
Valeurs expérimentales : C = 79,04 % ; H = 11,08 % ;
N = 4,70 %.
Spectre RMN (δ, $CDCl_3$) :
1,64 (9H, s) ; 1,72 (3H, s) ; 1,92 (3H, s) ; 2,0-2,2 (12H, m) ; 5,0-5,2 (3H, m) ; 5,7 (1H, s) ; 5,8 (1H, s) ; 6,3 (1H, s).

Exemple 2.

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

A une suspension de 5 g d'hydrure de sodium à 55 % dans le tétrahydrofuranne anhydre, on ajoute 28,5 g de N,N-diméthyldiéthylphosphonoacétamide, puis 16,8 g de farnésylacétone, à la suite de quoi on agite le mélange, à 50°C, pendant 2 heures. On ajoute ensuite 100 ml d'eau au mélange réactionnel liquide et on le soumet à une extraction par le n-hexane. L'extrait est lavé à l'eau et séché. Le solvant est éliminé par distillation et le résidu est purifié par chromatographie en colonne en utilisant un gel de silice, ce qui donne 16 g du produit recherché, sous la forme d'une huile.
Spectre d'absorption infrarouge (cm^{-1}, produit pur) :
1650.
Spectre de masse :
331 (M+).
Analyse élémentaire pour la formule $C_{22}H_{37}ON$:
Valeurs calculées : C = 79,70 % ; H = 11,25 % ; N = 4,23 %.
Valeurs expérimentales : 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 3.

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

On ajoute 22 g de diéthylphosphonoacétomorpholide à une suspension de 6,5 g d'hydrure de sodium à 55 % dans 100 ml de tétrahydrofuranne anhydre, puis on ajoute 16,8 g de farnésylacétone, à la suite de quoi on agite le mélange à 50°C pendant 2 heures. On ajoute ensuite 100 ml d'eau au mélange réactionnel liquide et on le soumet à une extraction par le n-hexane. L'extrait est lavé à l'eau et séché. Le solvant est éliminé par distillation et le résidu est purifié par chromatographie en colonne en utilisant un gel de silice, ce qui donne 17,5 g du produit recherché, sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption infrarouge (cm^{-1}, produit pur) : 1650, 1100.

Spectre de masse :

373 (M+).

Analyse élémentaire pour la formule $C_{24}H_{39}O_2N$:

Valeurs calculées : C = 77,16 % ; H = 10,52 % ; N = 3,75 %.

Valeurs expérimentales : 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 4.

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

On fait réagir, dans le tétrahydrofuranne, 44 g de diéthylphosphonoacétato-4-formylpipérazide, 6,5 g d'hydrure de sodium à 55 % et 28,3 g de farnésylacétone et on traite la masse de la même manière que dans l'exemple 1, ce qui donne 31 g du composé recherché, sous la forme d'une

huile.
Spectre d'absorption infrarouge (cm^{-1}, produit pur) : 1680, 1640.
Spectre de masse : 400 (M+).
Analyse élémentaire pour la formule $C_{25}H_{40}O_2N_2$:
Valeurs calculées : C = 74,95 % ; H = 10,07 % ; N = 6,99 %.
Valeurs expérimentales : 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 5.

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

A 150 ml de sulfoxyde de diméthyle anhydre contenant 3,2 g d'hydrure de sodium à 55 %, on ajoute 30 g du composé obtenu dans l'exemple 4 et on agite le mélange à 100-120°C pendant 1 heure. Le mélange réactionnel liquide est versé dans la glace fondante et est soumis à une extraction par le n-hexane. L'extrait est lavé à l'eau et séché. Le solvant est éliminé par distillation et le résidu est purifié par chromatographie en colonne en utilisant un gel de silice, ce qui donne 6,5 g du composé recherché, sous la forme d'une huile.
Spectre d'absorption infrarouge (cm^{-1}, produit pur) : 1640.
Spectre de masse : 327 (M+).
Analyse élémentaire pour la formule $C_{24}H_{40}ON_2$:
Valeurs calculées : C = 77,36 % ; H = 10,82 % ; N = 7,52 %.
Valeurs expérimentales : 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 6.

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

On fait réagir, dans le tétrahydrofuranne, 37 g de diéthylphosphonoacétato-4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine, 4,2 g d'hydrure de sodium à 55 % et 25 g de farnésylacétone et on traite la masse de la même manière que dans l'exemple 1, ce qui donne 12 g du composé recherché, sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption infrarouge (cm^{-1}, produit pur) : 3400, 1650.

Spectre de masse : 416 (M+).

Analyse élémentaire pour la formule $C_{26}H_{44}O_2N_2$:

Valeurs calculées : C = 74,95 % ; H = 10,65 % ; N = 6,72 %.

Valeurs expérimentales : 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 7.

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

On fait réagir, dans le tétrahydrofuranne, 24 g de diéthylphosphono-α-(2,6-diméthylphényl)acétamide, 3,3 g d'hydrure de sodium à 55 % et 15 g de farnésylacétone et on traite la masse de la même manière que dans l'exemple 1, ce qui donne 14 g du composé recherché, sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption infrarouge (cm^{-1}, produit pur) : 3250, 1650.

Spectre de masse : 407 (M+).

Analyse élémentaire pour la formule $C_{28}H_{41}ON$:
Valeurs calculées : C = 82,50 % ; H = 10,14 % ; N = 3,44 %.
Valeurs expérimentales : 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 8.

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

On fait réagir, dans le tétrahydrofuranne, 22 g de diéthylphosphonoacétomorpholide, 5 g d'hydrure de sodium à 55 % et 17 g de 3,7,10-triméthyldodécanylacétone et on traite ensuite la masse de la même manière que dans l'exemple 1 pour obtenir 17 g du composé recherché, sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption infrarouge (cm^{-1}, produit pur) :
1640, 1100.

Spectre de masse :
379 (M+).

Analyse élémentaire pour la formule $C_{24}H_{45}O_2N$:
Valeurs calculées : C = 75,93 % ; H = 11,95 % ; N = 3,69 %.
Valeurs expérimentales : 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 9.

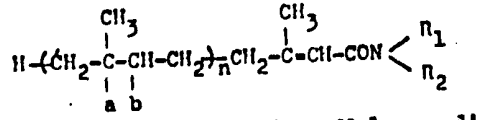
Cet exemple illustre la synthèse de la 4-(3,7,11-triméthyl-2,6,10-dodécatriénoyl)morpholine.

On fait réagir, dans le tétrahydrofuranne, 18 g de diéthylphosphonoacétomorpholide, 5,2 g d'hydrure de sodium à 55 % et 8,8 g de géranylacétone et on traite ensuite la masse de la même manière que dans l'exemple 1, pour obtenir 9,4 g du composé recherché, sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption infrarouge (cm^{-1}, produit pur) :
1650, 1100.
Spectre de masse :
305 (M+).
Analyse élémentaire pour la formule $C_{19}H_{31}O_2N$:
Valeurs calculées : C = 74,71 % ; H = 10,23 % ; N = 4,59 %.
Valeurs expérimentales : 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 10 à 52 sont synthétisés de la même manière que dans les exemples 1 à 9, conformément au procédé décrit ci-après. Ces composés sont représentés sur le tableau III. Sur ce tableau, le symbole "___" de la colonne "a, b" indique que a comme b définissent ensemble une liaison directe additionnelle entre les atomes de carbone auxquels ils sont reliés.

TABLEAU III



(I-2)

Exemple No.	n	a	b	$-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$	Formule brute et état	Valeurs d'analyse élémentaire calculées (%) / expérimentales (%) C	H	N	Spectre de masse (M^+)	Spectre RMN (δ, $CDCl_3$)
10	1	—	—	$-NH_2$	$C_{10}H_{17}ON$, huile	71,81 / 71,69	10,25 / 10,20	8,38 / 8,45	167	1,64(3H,s), 1,72(3H,s); 1,92(3H,s), 2,10-2,24 (4H,m), 5,0-5,2(1H,m); 5,7(1H,s), 5,8(1H,s); 6,3(1H,s)
11	1	—	—	$-NHCH_3$	$C_{11}H_{19}ON$, huile	72,68 / 72,69	10,57 / 10,63	7,73 / 7,82	181	1,64(3H,s), 1,72(3H,s); 1,92(3H,s), 2,10-2,24 (4H,m), 3.0(3H,s), 5,0-5,2(1H,m), 5,5(1H,s); 5,8(1H,s)
12	1	—	—	$-N\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$	$C_{12}H_{21}ON$, huile	73,79 / 73,90	10,84 / 10,79	7,17 / 7,20	195	1,64(3H,s), 1,72(3H,s); 1,92(3H,s), 2,10-2,24 (4H,m), 2,98(3H,s), 3,02(3H,s), 5,0-5,2(1H,m); 5,8(1H,s)
13	1	—	—		$C_{14}H_{23}ON$, huile	75,97 / 75,88	10,47 / 10,52	6,33 / 6,27	221	1,4-2,7(4H,m), 1,64(3H,s); 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,10-2,24(4H,m), 3,2-4,7 (4H,m), 5,0-5,2(1H,m); 5,8(1H,s)

TABLEAU III (suite)

Exemple No.	n	a	b	$-N<^{R_1}_{R_2}$	Formule brute et état	Valeurs d'analyse élémentaire calculées (%) / expérimentales (%) C	H	N	Spectre de masse (M^+)	Spectre RMN (δ, $CDCl_3$)
14	1	—			$C_{15}H_{25}ON$, huile	76,54 / 76,66	10,71 / 10,71	5,95 / 5,97	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)
15	1	—			$C_{14}H_{23}O_2N$, huile	70,85 / 70,99	9,77 / 9,65	5,90 / 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)
16	1	—			$C_{15}H_{24}O_2N_2$, huile	68,15 / 68,03	9,15 / 9,02	10,60 / 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)
17	1	—			$C_{14}H_{24}ON_2$, huile	71,14 / 71,00	10,24 / 10,18	11,85 / 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)
18	1	—			$C_{16}H_{28}O_2N_2$, huile	68,53 / 68,41	10,07 / 10,15	9,99 / 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)

TABLEAU III(suite)

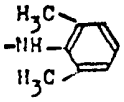
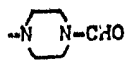
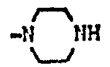
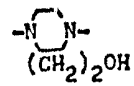
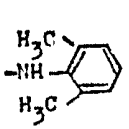
Exemple No.	n	a	b	$-N<^{R_1}_{R_2}$	Formule brute et état	Valeurs d'analyse élémentaire calculées (%) / expérimentales (%) C	H	N	Spectre de masse (M^+)	Spectre RMN (δ, $CDCl_3$)
19	1	—			$C_{18}H_{25}ON$, huile	79,66 / 79,80	9,29 / 9,19	5,16 / 5,22	271	1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,18-2,24(4H,m), 2,2(6H,s), 5,0-5,2(1H,m), 5,8(1H,s), 7,02(3H,s), 7,5(1H,s)
20	2	—		$-NH_2$	$C_{15}H_{25}ON$, huile	76,54 / 76,42	10,71 / 10,64	5,95 / 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)
21	2	—		$-NHCH_3$	$C_{16}H_{27}ON$, huile	77,06 / 77,15	10,91 / 10,80	5,62 / 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)
22	2	—		$-N<^{CH_3}_{CH_3}$	$C_{17}H_{29}ON$, huile	77,51 / 77,60	11,08 / 11,12	5,33 / 5,29	263	1,64(6H,s), 1,72(3H,s); 1,92(3H,s), 2,0-2,2(8H,m); 2,90(3H,s), 3,02(3H,s); 5,0-5,2(2H,m), 5,8(1H,s)
23	2	—			$C_{19}H_{31}ON$, huile	78,84 / 78,70	10,80 / 10,91	4,84 / 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)

Tableau III (suite)

Exemple No.	N	a	b	$-N<^{R_1}_{R_2}$	Formule brute et état	Valeurs d'analyse élémentaire calculées (%) / expérimentales (%) C	H	N	Spectre de masse (M^+)	Spectre RMN (δ, $CDCl_3$)
24	2	—			$C_{20}H_{33}ON$, huile	79,15 / 79,02	10,96 / 10,81	4,62 / 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)
25	2	—			$C_{20}H_{32}O_2N_2$, huile	72,25 / 72,11	9,70 / 9,62	8,43 / 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)
26	2	—			$C_{19}H_{32}ON_2$, huile	74,95 / 74,78	10,59 / 10,48	9,20 / 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)
27	2	—			$C_{21}H_{36}O_2N_2$, huile	72,37 / 72,52	10,41 / 10,35	8,04 / 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)
28	2	—			$C_{23}H_{33}ON$, huile	81,36 / 81,27	9,80 / 9,91	4,13 / 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)

2497802

TABLEAU III (suite)

Exemple No.	n	a	b	$-N<^{R_1}_{R_2}$	Formule brute et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculées (%) / expérimentales (%)] C	H	N	Spectre de masse (M^+)	Spectre RMN (δ, $CDCl_3$)
29	3	—		$-NHCH_3$	$C_{21}H_{35}ON$, huile	79,44 / 79,52	11,11 / 11,15	4,41 / 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), 5,8(1H,s)
30	3	—			$C_{24}H_{39}ON$, huile	80,61 / 80,75	10,99 / 10,87	3,92 / 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)
31	3	—			$C_{25}H_{41}ON$, huile	80,80 / 80,96	11,12 / 11,15	3,77 / 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)
32	4	—		$-NH_2$	$C_{25}H_{41}ON$, huile	80,80 / 80,64	11,12 / 11,22	3,77 / 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)
33	4	—		$-NHCH_3$	$C_{26}H_{43}ON$,	80,98 / 80,72	11,24 / 11,21	3,63 / 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)

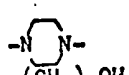
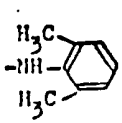
2497802

Tableau III (suite)

Exemple No.	n	a	b	$-N<^{R_1}_{R_2}$	Formule brute et état	Valeurs d'analyse élémentaire calculées (%) / expérimentales (%) C	H	N	Spectre de masse (M^+1)	Spectre RMN (δ, $CDCl_3$)
34	4	—		$-N<^{CH_3}_{CH_3}$	$C_{27}H_{45}ON$, huile	81,14 / 81,31	11,35 / 11,30	3,51 / 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)
35	4	—		$-N$ (pipéridino)	$C_{29}H_{47}ON$, huile	81,82 / 81,96	11,13 / 11,21	3,29 / 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)
36	4	—		$-N$ (hexaméthylène-imino)	$C_{30}H_{49}ON$, huile	81,94 / 81,78	11,23 / 11,20	3,19 / 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)
37	4	—		$-N$ (morpholino)	$C_{29}H_{47}O_2N$, huile	78,86 / 78,78	10,73 / 10,84	3,17 / 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)
38	4	—		$-N$ (N-formyl-pipérazino)	$C_{30}H_{48}O_2N_2$, huile	76,87 / 76,64	10,32 / 10,18	5,98 / 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)

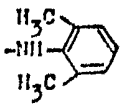
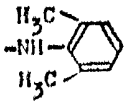
2497802

Tableau III (suite)

Exemple No.	n	a	b	$-N<^{R_1}_{R_2}$	Formule brute et état	Valeurs d'analyse élémentaire calculées (%) / expérimentales (%) C	H	N	Spectre de masse (M^+)	Spectre RMN (δ, $CDCl_3$)
39	4	—			$C_{29}H_{48}ON_2$, huile	79,03 / 79,14	10,93 / 10,80	6,36 / 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)
40	4	—			$C_{31}H_{52}O_2N_2$, huile	76,81 / 76,70	10,81 / 10,83	5,78 / 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)
41	4	—			$C_{33}H_{49}ON$, huile	83,31 / 83,12	10,38 / 10,29	2,94 / 3,11	475	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)
42	1	H	H	$-NH_2$	$C_{10}H_{19}ON$, huile	70,96 / 70,79	11,32 / 11,44	8,28 / 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)
43	1	H	H		$C_{14}H_{25}O_2N$, huile	70,25 / 70,31	10,53 / 10,59	5,85 / 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)

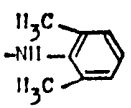
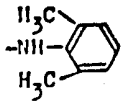
2497802

Tableau III(suite)

Exemple No.	n	a	b	$-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$	Formule brute et état	Valeurs d'analyse élémentaire calculées (%) / expérimentales (%) C	H	N	Spectre de masse (M^+)	Spectre RMN (δ, $CDCl_3$)
44	1	H	H		$C_{18}H_{27}ON$, huile	79,07 / 79,29	9,95 / 9,81	5,12 / 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)
45	2	H	H	$-NH_2$	$C_{15}H_{29}ON$, huile	75,25 / 75,08	12,21 / 12,37	5,85 / 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)
46	2	H	H		$C_{19}H_{35}O_2N$, huile	73,73 / 73,62	11,40 / 11,32	4,53 / 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)
47	2	H	H		$C_{23}H_{37}ON$, huile	80,41 / 80,34	10,86 / 10,79	4,08 / 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)
48	3	H	H	$-NH_2$	$C_{20}H_{39}ON$, huile	77,60 / 77,50	12,70 / 12,88	4,53 / 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)

2497802

Tableau III (suite et fin)

Exemple No.	n	a	b	$-N<^{R_1}_{R_2}$	Formule brute et état	Valeurs d'analyse élémentaire calculées (%) / expérimentales (%) C	H	N	Spectre de masse (M^+)	Spectre RMN (δ, $CDCl_3$)
49	3	H	H		$C_{20}H_{47}ON$, huile	81,29 / 81,39	11,45 / 11,33	3,39 / 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)
50	4	H	H	$-NH_2$	$C_{25}H_{49}ON$, huile	79,09 / 79,02	13,01 / 13,14	3,69 / 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)
51	4	H	H		$C_{29}H_{55}O_2N$, huile	77,44 / 77,56	12,33 / 12,14	3,11 / 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)
52	4	H	H		$C_{33}H_{57}ON$, huile	81,92 / 81,77	11,88 / 11,74	2,90 / 3,00	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)

2497802

Exemple 53 (comprimés).

Composé de l'exemple 3 :	50 g
Silice :	30 g
Cellulose cristalline :	50 g
Amidon de maïs :	36 g
Hydroxypropylcellulose :	10 g
Stéarate de calcium :	4 g

Les comprimés sont préparés à partir de la composition ci-dessus conformément à un processus usuel, de telle sorte que chaque comprimé contienne 180 mg de ladite composition.

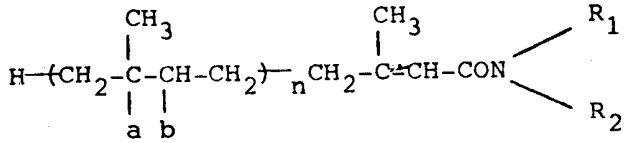
Exemple 54.

Composé de l'exemple 8 :	50 g
Silice :	35 g
Silice hydratée :	5 g
Cellulose cristalline :	50 g
Hydroxypropylcellulose :	6 g
Amidon de maïs :	49 g
Talc :	5 g

La composition ci-dessus est mise sous forme de granulés qui servent à garnir des capsules de gélatine dure n° 3, conformément à un procédé usuel, de telle sorte que chaque capsule contienne 200 mg de ladite composition.

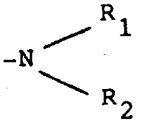
REVENDICATIONS

1. Nouveau composé, caractérisé en ce qu'il est constitué par un amide polyprénylcarboxylique répondant à la formule (I) :

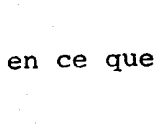


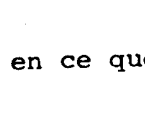
(I)

dans laquelle n est un nombre entier allant de 1 à 4, a et b sont des atomes d'hydrogène ou représentent, considérés ensemble, une liaison directe additionnelle entre les atomes de carbone auxquels a et b sont reliés, et R_1 et R_2 sont choisis parmi l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, le groupe phényle, un groupe phényle substitué, un groupe aralkyle ou aralkyle substitué ou bien



est un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons qui peut contenir d'autres hétéroatomes ou être substitué.

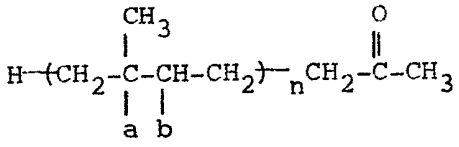
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  est un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons qui peut contenir d'autres hétéroatomes ou être substitué.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  est un groupe morpholino.

4. Composés selon la revendication 3, choisis parmi la 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoyl) morpholine, la 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2-hexadécaénoyl) morpholine, la 4-(3,7,11-triméthyl-2,6-10-dodécatriénoyl) morpholine, et la 4-(3,7,11-triméthyl-2-dodécaénoyl)morpholine.

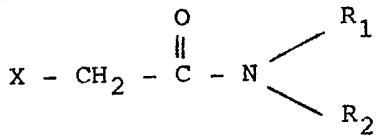
5. Procédé pour la préparation des amides polyprénylcarboxyliques de la revendication 1, caractérisé en ce

qu'il consiste à faire réagir un composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle a et b ont les significations précitées, avec un réactif de Wittig dérivant d'un composé de formule (VIII) :



(VIII)

dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_1 et R_2 ont les significations précitées.

6. Composition pharmaceutique pour le traitement des troubles hépatiques, caractérisée en ce qu'elle comprend, en tant qu'ingrédient actif, une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1, et au moins un support ou diluant inerte pharmaceutiquement acceptable.