

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 08.03.91.

⑬ Priorité :

⑰ Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

⑮ Date de la mise à disposition du public de la demande : 11.09.92 Bulletin 92/37.

⑯ Liste des documents cités dans le rapport de recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

⑱ Inventeur(s) : Malen Charles, Lacoste Jean-Michel —
103 rue Brancas, Vilaine Jean-Paul et Lenaers Albert.

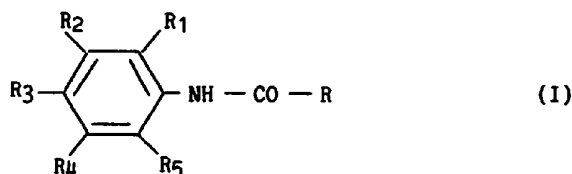
⑰ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑲ Titulaire(s) :

⑳ Mandataire :

② Nouveaux dérivés d'acylaminophénol, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

③ L'invention concerne les composés de formule (I):



dans laquelle:

R représente un groupement alkyle supérieur, 1-(alkyle supérieur) cycloalk-1-yle inférieur, alcényle supérieur comportant une ou plusieurs doubles liaisons, et soit R₃ représente un hydroxy,

R₁ et R₂, différents, représentent un hydrogène ou un alkyle inférieur,

R₄ et R₅ identiques ou différents, représentent un alkyle ou un alkoxy inférieur,

soit R₁ et R₄ représentent un groupement hydroxy et

R₂, R₃, R₅, identiques ou différents représentent un alkyle ou un alkoxy inférieur, leurs isomères ainsi que leurs sels.

Médicaments.



La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'acylaminophénol, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 De nombreux dérivés d'acylaminophényl ont été décrits dans la littérature. Certains d'entre eux présentent des propriétés inhibitrices de l'acyl CoA-cholestérol-acyltransférase ou ACAT.

C'est le cas, plus particulièrement, des composés décrits dans les brevets EP 242 610, US 4 716 175, EP 344 425, EP 384 320 ou US 4 623 662.

10 Les dérivés de la présente invention se différencient de ceux décrits dans l'art antérieur non seulement par le fait que ce sont des acylaminophénols comportant au moins trois autres substituants sur ce noyau mais encore par l'intensité et l'originalité de leurs propriétés pharmacologiques et thérapeutiques.

15 En effet, pour ces dérivés, ont été mises en évidence d'une part leur activité inhibitrice de l'acyl CoA-cholestérol-acyltransférase (ACAT) et d'autre part leur capacité à protéger les lipoprotéines humaines de faible densité assurant le transport du cholestérol (LDL) vis-à-vis des modifications oxydatives induites par le cuivre.

20 L'activité ACAT responsable de l'estérification intracellulaire du cholestérol libre est présente au niveau des cellules intestinales (entérocytes) et joue un rôle important dans l'absorption intestinale du cholestérol.

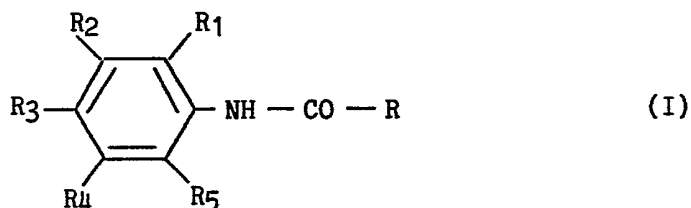
25 Elle est également retrouvée au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et des macrophages et est impliquée dans l'accumulation d'esters de cholestérol au niveau de ces cellules qui contribuent à la formation des lésions vasculaires athéroscléreuses.

Le pouvoir inhibiteur de l'activité ACAT des composés de l'invention leur confère la potentialité d'une part de diminuer les taux plasmatiques de cholestérol en réduisant son absorption intestinale, d'autre part de limiter la progression des lésions vasculaires athéroscléreuses en inhibant l'accumulation d'esters de cholestérol dans la paroi vasculaire.

Les modifications oxydatives des LDL apparaissent par ailleurs constituer un mécanisme important de la formation et de l'extension des lésions vasculaires athéroscléreuses. Aussi les propriétés inhibitrices de la modification oxydative des LDL constituent une deuxième activité thérapeutique tout à fait intéressante.

Cette double activité, des composés de l'invention, qui n'a jamais été montrée pour des composés décrits dans l'art antérieur permet d'envisager leur utilisation comme médicament dans le traitement des différents types de dyslipidémies et de l'athérosclérose avec ses différentes localisations vasculaires périphériques, coronaires et cérébrales.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

R représente un groupement alkyle (C₈-C₂₁) linéaire ou ramifié, un groupement 1-[alkyle(C₈-C₂₁)]cycloalk-1-yle(C₃-C₆)linéaire ou ramifié, ou un groupement alcényle (C₈-C₂₁) linéaire ou ramifié comportant de une à trois double liaisons,

et soit R₃ représente un groupement hydroxy,
 et R₁ et R₂, différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

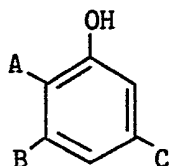
R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

soit R₁ et R₄ représentent simultanément un groupement hydroxy,
 5 R₂, R₃ et R₅, identiques ou différents représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, leurs isomères cis/trans, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium...

La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme
 15 matière première un composé de formule (II)

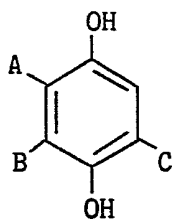


(II)

dans laquelle les substituants A, B ou C identiques ou différents représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié

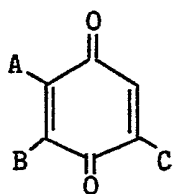
que l'on fait réagir :

1 soit en présence de persulfate d'un métal alcalin en présence d'une base,
 pour conduire au diphénol de formule (II/a) :



(II/a)

dans laquelle les substituants A, B et C ont la même signification que précédemment, qui est traité par de l'acide nitrique en milieu acétique, pour conduire à une p.benzoquinone de formule (III) :



(III)

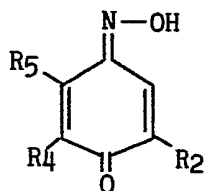
dans laquelle les substituants A, B et C ont la même signification que précédemment,

qui est ensuite traitée

10 ou bien

dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent un groupement $R_3=OH$ et dans ce cas A, B et C peuvent être respectivement remplacés par R_5 , R_4 et R_2 ,

en présence d'hydroxylamine en milieu chlorhydrique pour conduire au composé de formule (IV) :



(IV)

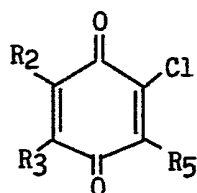
dans laquelle :

R_2 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I),

ou bien

dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent des groupements $R_1=R_4=OH$ et dans ce cas A, B et C peuvent être respectivement remplacés par R₂, R₃ et R₅,

5 en présence d'acide chlorhydrique en milieu aqueux puis d'acide nitrique pour conduire au composé de formule (V) :

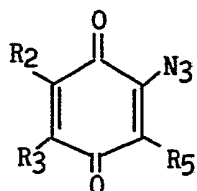


(V)

dans laquelle :

R₂, R₃ et R₅ ont la même signification que dans la formule (I)

10 que l'on met ensuite en réaction en présence d'azidure de sodium,
pour conduire au composé de formule (VI) :



(VI)

15 dans laquelle R₂, R₃ et R₅ ont la même signification que dans la formule (I),

2 soit en présence de nitrate de sodium et en utilisant le trinitrate de lanthane hexahydraté comme catalyseur en milieu chlorhydrique,

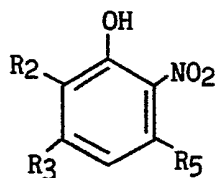
20 pour conduire à un mélange des composés (VII) et (VIII), que l'on sépare par une technique classique de séparation,

dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent :

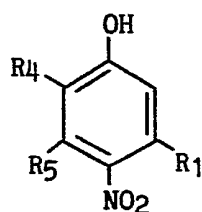
a des groupements $R_1=R_4=OH$ et dans ce cas A, B et C peuvent être respectivement remplacés par R_2 , R_3 et R_5

ou

b un groupement $R_3=OH$ et dans ce cas A, B et C peuvent être respectivement remplacés par R_4 , R_5 et R_1



(VII)

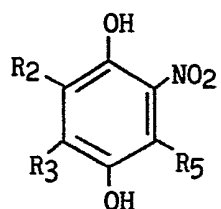


(VIII)

dans lesquelles :

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I),

dérivé de formule (VII) que l'on met en réaction avec une solution aqueuse de persulfate d'un métal alcalin en présence d'une base puis que l'on traite par de l'acide sulfurique concentré, pour conduire au composé de formule (IX) :



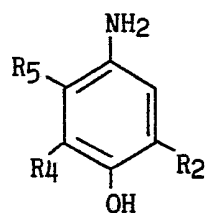
(IX)

dans laquelle :

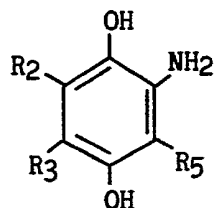
R_2 , R_3 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I),

dérivés de formules (IV), (VI), (VIII) et (IX) que l'on soumet à une hydrogénation catalytique,

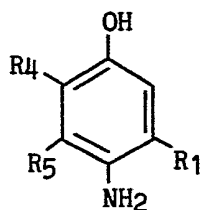
pour conduire aux composés de formules (X), (XI) et (XII), que l'on conserve sous atmosphère inerte :



(X)



(XI)



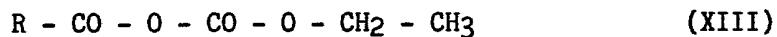
(XII)

dans lesquelles :

5 R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont la même signification que dans la formule (I),

dérivés de formules (X), (XI) et (XII) que l'on fait réagir, sous atmosphère inerte :

ou bien avec un composé de formule (XIII) :



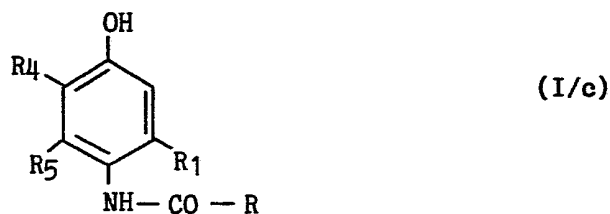
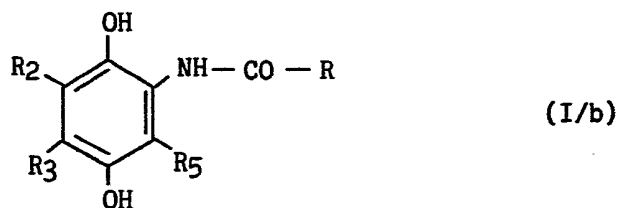
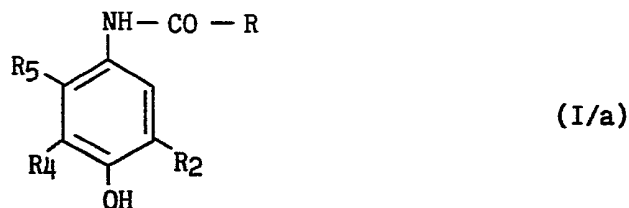
10 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),

ou bien avec un composé de formule (XIV), en présence d'une base organique :



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),

pour conduire respectivement aux composés de formule (I/a), (I/b) et (I/c) qui constituent l'ensemble des composés de formule (I) :



composés de formule (I/a), (I/b), (I/c) que l'on purifie par une technique classique de purification dont on sépare, le cas échéant, les isomères optiques ou cis/trans par des techniques classiques de séparation et que l'on peut transformer en leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif un composé de formule générale (I) ou un de ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer celles qui conviennent pour l'administration orale, rectale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés

sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, etc...

5 La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 50 et 750 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

PREPARATION A :

10 La préparation suivante conduit à des intermédiaires utiles dans le procédé de synthèse des composés de l'invention.

2,3,5-triméthyl-6-nitrophénol et 2,3,5-triméthyl-4-nitrophénol

15 A une solution fortement agitée contenant 300 mmoles de nitrate de sodium et 3 mmoles de trinitrate de lanthane hexahydraté dans 300 ml d'eau et 180 ml d'acide chlorhydrique à 37 %, est ajoutée, goutte à goutte, une solution contenant 300 mmoles de 2,3,5-triméthylphénol dans 900 ml d'éther éthylique en maintenant la température vers 6°C. Après cette addition, le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 4 heures, puis la phase aqueuse est éliminée après décantation.

20 La phase organique est lavée par de l'eau, séchée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (solvant d'élution : hexane/acétate d'éthyle : 85/15) et conduit aux deux produits attendus.

2,3,5-triméthyl-6-nitrophénol

Rendement : 38 %

25 Point de fusion : 77-78°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	59,66	6,12	7,73
trouvé	60,07	6,34	7,77

2,3,5-triméthyl-4-nitrophénolRendement : 18 %Point de fusion : 80-81°CMicroanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %
	calculé	59,66	6,12	7,73
	trouvé	59,58	6,17	8,06

EXEMPLE 1 : 4-(9-Octadécénamido)-2,3,5-triméthylphénol, isomère cis

STADE A : 2,3,5-triméthyl-4-aminophénol

- 10 Le produit attendu est obtenu par hydrogénation catalytique de 8 mmols de 2,3,5-triméthyl-4-nitrophénol obtenu dans la préparation A en solution dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre, à basse pression, en présence de 50 mg d'oxyde de platine, à 20°C.

STADE B : 4-(9-Octadécénamido)-2,3,5-triméthylphénol, isomère cis

- 15 A la solution précédente est ajoutée, à 5°C, sous atmosphère d'azote, une suspension de carbethoxy oléate (préparée par réaction, à -10°C, en 15 minutes, sous atmosphère d'azote, de 8 mmols d'acide oléique avec 8 mmols de chloroformiate d'éthyle en présence de 8 mmols de triéthylamine dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre).

- 20 Le mélange réactionnel est agité une heure à 20°C. Le solvant est alors évaporé et le résidu est repris par 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par de l'eau, séchée et évaporée.

Le produit attendu est obtenu par recristallisation dans de l'éther isopropylique.

- 25 Rendement : 72 %

Le stade B de cet exemple constitue la méthode A de notre procédé de synthèse.

EXEMPLE 2 : 2,3,6-Triméthyl-4-nonanamidophénol

STADE A : 2,3,5-Triméthylhydroquinone

Une solution contenant 100 mmoles de persulfate de potassium dans un litre d'eau est additionnée goutte à goutte sous agitation, à 20°C, à une solution contenant 100 mmoles de 2,3,5-triméthylphénol dans 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10 %. Après 20 heures d'agitation, le milieu réactionnel est neutralisé par de l'acide sulfurique concentré et le solide formé est filtré. La solution aqueuse restante est acidifiée par addition lente de 220 ml d'acide sulfurique concentrée et chauffée 30 minutes à 80°C. L'huile formée est décantée et extraite par de l'éther éthylique.

Le produit attendu est obtenu après séchage de la phase étherée, évaporation et recristallisation dans de l'acétate d'éthyle.

Rendement : 93 %

Point de fusion : 172-174°C

15 STADE B : 2,3,5-Triméthyl-p.benzoquinone

80 mmoles du produit obtenu au stade précédent en solution dans 75 ml d'acide acétique sont traitées, à 16°C, par addition, goutte à goutte d'une solution contenant 3,8 ml d'acide nitrique dans 15 ml d'acide acétique.

20 Après une heure d'agitation à 20°C, le milieu réactionnel est versé sur 350 ml d'eau glacée. Le produit attendu est obtenu sous forme de précipité qui est filtré, lavé par de l'eau glacée et séché.

Rendement : 95 %

Point de fusion : 29-30°C

25 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %
calculée	71,98	6,71
trouvée	71,76	6,65

STADE C : 2,3,6-Triméthyl-4-hydroxyimino-p.benzoquinone

33 mmoles du produit obtenu au stade précédent et 33 mmoles de chlorhydrate d'hydroxylamine sont portées au reflux dans 340 ml d'acide chlorhydrique 2N pendant 6 heures. Le produit attendu est obtenu par filtration du précipité après refroidissement, lavage à l'eau puis au cyclohexane.

Rendement : 85 %

Point de fusion : 185-186°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	65,44	6,71	8,48
trouvé	65,56	6,78	8,66

STADE D : 2,3,6-Triméthyl-4-aminophénol

STADE E : 2,3,6-Triméthyl-4-nonanamidophénol

Les stades D et E sont identiques aux stades A et B de l'exemple 1.

15 EXEMPLE 3 : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-nonanamidophénol

STADE A : 2,3-Diméthoxy-5-méthyl-p.benzoquinone

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même mode opératoire que celui décrit aux stades A et B de l'exemple 2.

STADE C : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-hydroxyimino-p.benzoquinone

20 Un mélange contenant 88 mmoles du produit obtenu au stade précédent, 158 mmoles de chlorhydrate d'hydroxylamine et 11 mmoles d'acétate de sodium dans 160 ml de méthanol est porté au reflux pendant 3 heures. Après évaporation du méthanol, le produit attendu est obtenu, à 0°C, par filtration du précipité formé.

25 Rendement : 68 %

Point de fusion : 141-142°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	54,82	5,62	7,10
trouvé	54,45	5,57	7,21

STADE D : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-aminophénol

STADE E : 2,6-Diméthoxy-6-méthyl-4-nonanamidophénol

Les stades D et E sont identiques aux stades A et B de l'exemple 1.

EXEMPLE 4 : 2,3,6-Triméthyl-4-(2-méthylundécanamido)phénol

5 STADES A, B et C : 2,3,6-Triméthyl-4-aminophénol

Les stades A, B et C sont identiques aux stades A, B et C décrits dans l'exemple 3.

STADE D : 2,3,6-Triméthyl-4-(2-méthylundécanamido)phénol

10 A la solution précédente sont ajoutées successivement 8 mmoles de triéthylamine et 8 mmoles de chlorure de l'acide 2-méthylundécanoïque. Après agitation à 20°C pendant une nuit, le solvant est évaporé et le résidu huileux est dissous dans 75 ml d'éther éthylique. La phase étherée est lavée par de l'eau, séchée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu par recristallisation du résidu dans l'éther isopropylique.

15 Rendement : 64 %

Le stade D de cet exemple constitue la méthode B de notre procédé de synthèse.

20 Les exemples suivants ainsi que l'exemple 57 ont été préparés selon l'une des méthodes A ou B décrites dans les exemples 1 ou 4 et en utilisant des dérivés de 4-aminophénol préparés selon l'un quelconque des procédés décrits dans les exemples 1 ou 2.

Les méthodes A ou B utilisées sont précisées dans le tableaux I, ainsi que les rendements, points de fusion et résultats de microanalyse élémentaire.

25 **EXEMPLE 5 : 2,3,6-Triméthyl-4-décanamidophénol**

EXEMPLE 6 : 2,3,6-Triméthyl-4-undécanamidophénol

EXEMPLE 7 : 2,3,6-Triméthyl-4-dodécanamidophénol

EXEMPLE 8 : 2,3,6-Triméthyl-4-tridécanamidophénol

EXEMPLE 9 : 2,3,6-Triméthyl-4-tétradécanamidophénol

5 EXEMPLE 10 : 2,3,6-Triméthyl-4-hexadécanamidophénol

EXEMPLE 11 : 2,3,6-Triméthyl-4-octadécanamidophénol

EXEMPLE 12 : 2,3,6-Triméthyl-4-(2-méthyl-décanamido)phénol

EXEMPLE 13 : 2,3,6-Triméthyl-4-(2,2-diméthyl-décanamido)phénol

EXEMPLE 14 : 2,3,6-Triméthyl-4-(2,2-diméthyl-undécanamido)phénol

10 EXEMPLE 15 : 2,3,6-Triméthyl-4-(2,2-diméthyl-dodécanamido)phénol

EXEMPLE 16 : 2,3,6-Triméthyl-4-(2,2-diméthyl-tridécanamido)phénol

EXEMPLE 17 : 2,3,6-Triméthyl-4-(2,2-diméthyl-octadécanamido)phénol

EXEMPLE 18 : 2,3,6-Triméthyl-4-(9-octadécènamido)phénol, isomère cis

EXEMPLE 19 : 2,3,6-Triméthyl-4-(9-octadécènamido)phénol, isomère trans

15 EXEMPLE 20 : 2,3,6-Triméthyl-4-(2-méthyl-9-octadécènamido)phénol,
isomère cis

EXEMPLE 21 : 2,3,6-Triméthyl-4-(9,12-octadécadiènamido)phénol,
isomère cis, cis

EXEMPLE 22 : 2,3,6-Triméthyl-4-(9,12,15-octadécatriènamido)phénol

20 EXEMPLE 23 : 2,3,6-Triméthyl-4-(6,9,12-octadécatriènamido)phénol

EXEMPLE 24 : 2,3,5-Triméthyl-4-undécanamidophénol

EXEMPLE 25 : 2,3,5-Triméthyl-4-tétradécanamidophénol

EXEMPLE 26 : 2,3,5-Triméthyl-4-octadécanamidophénol

EXEMPLE 27 : 2,3,5-Triméthyl-4-(9,12-octadécadiénamido)phénol,
isomère cis, cis

EXEMPLE 28 : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-décanamidophénol

EXEMPLE 29 : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-undécanamidophénol

EXEMPLE 30 : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-dodécanamidophénol

EXEMPLE 31 : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-tridécanamidophénol

EXEMPLE 32 : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-tétradécanamidophénol

EXEMPLE 33 : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-hexadécanamidophénol

EXEMPLE 34 : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-octadécanamidophénol

EXEMPLE 35 : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-4-(9-octadécènamido)phénol,
isomère cis

EXEMPLE 36 : 3,5,6-Triméthyl-2-nonanamidoquinone

STADE A : 3,5,6-Triméthyl-2-nitrohydroquinone

Une solution contenant 97 mmoles de persulfate de potassium dans 1100 ml d'eau est additionnée goutte à goutte, sous agitation, à 20°C, à une suspension contenant 97 mmoles de 2,3,5-triméthyl-6-nitrophénol (obtenu dans la préparation A) dans 195 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10 %.

Après 20 heures d'agitation, le milieu réactionnel est neutralisé par de l'acide sulfurique concentré. Le solide formé est filtré. La solution

aqueuse restante est acidifiée par addition de 200 ml d'acide sulfurique concentré et chauffée 30 minutes à 70°C. L'huile formée est décantée et extraite par de l'éther éthylique.

Le produit attendu est obtenu après séchage de la phase étherée, évaporation et recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle/hexane.

Rendement : 85 %

Point de fusion : 105-106°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	54,82	5,62	7,10
trouvé	54,68	5,62	7,30

STADE B : 2-Amino-3,5,6-triméthylhydroquinone

L'hydrogénation catalytique du produit obtenu au stade A est réalisée selon le même mode opératoire que celui décrit au stade A de l'exemple 1.

STADE C : 3,5,6-Triméthyl-2-nonanamidohydroquinone

Le mode opératoire utilisé est la méthode A décrite au stade B de l'exemple 1.

Les exemples suivants ont été synthétisés en suivant le même mode opératoire que celui décrit aux deux premiers stades de l'exemple 36 et en utilisant au stade C l'une des méthodes A ou B comme il est précisé dans le tableau II. Le tableau II contient les rendements, points de fusion et résultats de microanalyse élémentaire des produits obtenus.

EXEMPLE 37 : 3,5,6-Triméthyl-2-décanamidohydroquinone

EXEMPLE 38 : 3,5,6-Triméthyl-2-undécanamidohydroquinone

EXEMPLE 39 : 3,5,6-Triméthyl-2-dodécanamidohydroquinone

EXEMPLE 40 : 3,5,6-Triméthyl-2-tridécanamidohydroquinone

EXEMPLE 41 : 3,5,6-Triméthyl-2-tétradécanamidohydroquinone

EXEMPLE 42 : 3,5,6-Triméthyl-2-hexadécanamidohydroquinone

EXEMPLE 43 : 3,5,6-Triméthyl-2-octadécanamidohydroquinone

EXEMPLE 44 : 3,5,6-Triméthyl-2-(2,2-diméthyloctadécanamido)hydroquinone

5 EXEMPLE 45 : 3,5,6-Triméthyl-2-(9-octadécènamido)hydroquinone,
isomère cis

EXEMPLE 46 : 3,5,6-Triméthyl-2-(9-octadécènamido)hydroquinone,
isomère trans

EXEMPLE 47 : 3,5,6-Triméthyl-2-(9,12-octadécadiènamido)hydroquinone

10 EXEMPLE 48 : 3,5,6-Triméthyl-2-(9,12,15-octadécatriènamido)hydroquinone

EXEMPLE 49 : 5,6-Diméthoxy-3-méthyl-2-dodécanamidohydroquinone

STADE A : 2,3-Diméthoxy-6-méthyl-p.benzoquinone

Ce stade est identique au stade A de l'exemple 2.

STADE B : 2,3-Diméthoxy-5-chloro-6-méthyl-p.benzoquinone

15 Une suspension contenant 270 mmoles du produit obtenu au stade A dans
300 ml d'acide chlorhydrique à 37 % et 100 ml d'eau est agitée, pendant
trois heures à température ambiante.

20 Cette suspension est ensuite versée sur un litre d'eau glacée et
extraite par de l'éther éthylique. Les phases éthérées sont lavées par une
solution aqueuse saturée en chlorure de sodium jusqu'à neutralité, et
évaporées. Le résidu est repris par un litre d'éther refroidi à 0°C et
traité par 35 ml d'acide nitrique pendant trois heures. Après une heure
d'agitation à 10°C, le mélange est versé sur un litre d'eau glacée et
25 extrait par de l'éther éthylique. La phase aqueuse est lavée par 100 ml
d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée et concentrée.

Le produit attendu est obtenu après recristallisation du résidu dans le cyclohexane.

Rendement : 70 %

Point de fusion : 66-68°C

5 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculée	49,90	4,19	16,37
trouvée	49,74	4,13	16,24

STADE C : 2,3-Diméthoxy-5-azido-6-méthyl-p.benzoquinone

10 Une solution contenant 37 mmoles d'azidure de sodium dans 30 ml d'eau est ajoutée à une solution contenant 18,5 mmoles du produit obtenu au stade précédent dans 80 ml d'éthanol à 95 %. Après une heure d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 300 ml d'eau glacée et extrait par de l'éther. Les phases étherées sont séchées et
15 concentrées.

Le produit attendu est obtenu par recristallisation du résidu dans du cyclohexane.

Rendement : 87 %

Point de fusion : 48-50°C

20 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculée	48,42	4,04	18,83
trouvée	48,31	4,10	18,64

STADE D : 5,6-Diméthoxy-3-méthyl-2-dodécanamidohydroquinone

25 Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade B de l'exemple 1 mais en remplaçant l'acide oléique par l'acide laurique.

Rendement : 84 %

30 Les exemples suivants ont été synthétisés en suivant le même mode opératoire que celui décrit aux trois premiers stades de l'exemple 48 et en utilisant au stade D l'une des méthodes A ou B comme il est précisé dans le tableau II. Le tableau II contient également les rendements,

points de fusion et résultats de microanalyse élémentaire des produits obtenus.

EXEMPLE 50 : 5,6-Diméthoxy-3-méthyl-2-décanamidoquinone

EXEMPLE 51 : 5,6-Diméthoxy-3-méthyl-2-undécanamidoquinone

5 EXEMPLE 52 : 5,6-Diméthoxy-3-méthyl-2-tridécanamidoquinone

EXEMPLE 53 : 5,6-Diméthoxy-3-méthyl-2-tétradécanamidoquinone

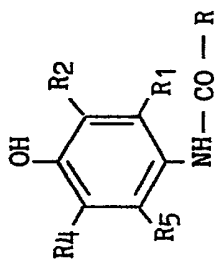
EXEMPLE 54 : 5,6-Diméthoxy-3-méthyl-2-hexadécanamidoquinone

EXEMPLE 55 : 5,6-Diméthoxy-3-méthyl-2-octadécanamidoquinone

10 EXEMPLE 56 : 5,6-Diméthoxy-3-méthyl-2-(9-octadécènamido)quinone,
isomère cis

EXEMPLE 57 : 2,3,6-Triméthyl-4-[(1-décyloxy)cyclopent-1-yl]carboxamido]phénol

TABLEAU I



N° Exemple	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R	Méthode	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Microanalyse élémentaire			
										C %	H %	N %
1	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₇ - (cis)	A	72	107-108	calculée trouvée	78,02 77,99	10,91 10,71	3,37 3,40
2	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	A	69	143-145	calculée trouvée	74,18 73,84	10,03 10,03	4,81 4,74
3	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	A	63	61-62	calculée trouvée	66,84 66,61	9,04 8,97	4,33 4,20
4	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CHCH ₃ -	B	64	149-151	calculée trouvée	75,63 75,10	10,58 10,51	4,20 4,24
5	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -	A	77	136-138	calculée trouvée	74,71 74,44	10,23 10,13	4,59 4,79
6	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₉ -	A	82	142-144	calculée trouvée	75,19 75,28	10,41 10,31	4,38 4,32
7	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -	A	80	137-140	calculée trouvée	75,63 75,51	10,58 10,95	4,20 4,23
8	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -	A	80	140-141	calculée trouvée	76,03 76,12	10,73 10,64	4,03 4,05
9	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -	A	77	142-144	calculée trouvée	76,40 76,05	10,87 10,97	3,87 4,13

TABLEAU I (suite 1)

N° Exemple	R1	R2	R4	R5	R	Méthode	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Microanalyse élémentaire			
										C %	H %	N %
10	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)14-	A	79	135-138	calculée trouvée	77,07 76,85	11,12 10,97	3,59 3,51
11	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)16-	A	80	138-140	calculée trouvée	77,64 77,31	11,34 11,40	3,35 3,33
12	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)7-CHCH3-	B	68	148-150	calculée trouvée	75,19 74,97	10,41 10,40	4,38 4,71
13	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)7-C(CH3)2-	B	58	68-71	calculée trouvée	75,63 75,63	10,58 10,49	4,20 4,30
14	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)8-C(CH3)2-	B	63	87-89	calculée trouvée	76,03 75,67	10,73 10,34	4,03 4,50
15	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)9-C(CH3)2-	B	60	75-76	calculée trouvée	76,40 76,30	10,87 10,77	3,87 4,11
16	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)10-C(CH3)2-	B	58	80-82	calculée trouvée	76,75 76,55	11,00 11,40	3,73 4,00
17	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)15-C(CH3)2-	B	64	79-81	calculée trouvée	78,15 78,41	11,53 11,52	3,14 3,02
18	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)7-CH=CH(CH2)7- (cis)	A	57	125-127	calculée trouvée	78,02 77,97	10,91 10,99	3,37 3,64
19	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)7-CH=CH-(CH2)7- (trans)	A	59	127-129	calculée trouvée	78,02 78,15	10,91 10,94	3,37 3,31

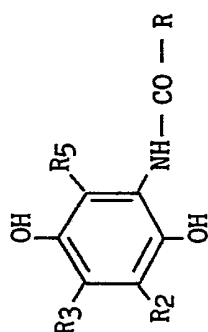
TABLEAU I (suite 2)

N° Exemple	R1	R2	R4	R5	R	Méthode	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Microanalyse élémentaire			
										C %	H %	N %
20	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₆ - CH(CH ₃)-(cis)	B	55	125-127	calculée trouvée	78,27 78,04	11,03 10,95	3,26 3,20
21	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₂ - (CH ₂) ₇ -(cis, cis)	A	68	130-132	calculée trouvée	78,40 78,11	10,48 10,45	3,39 3,67
22	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₃ -(CH ₂) ₇ -	A	66	117-118	calculée trouvée	78,78 78,91	10,04 10,23	3,40 3,55
23	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₃ - (CH ₂) ₄ -	A	71	106-109	calculée trouvée	78,78 77,93	10,04 9,88	3,40 3,91
24	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₉ -	A	67	118-120	calculée trouvée	75,19 75,10	10,49 10,42	4,38 4,56
25	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -	A	74	122-124	calculée trouvée	76,40 76,39	10,87 10,97	3,87 3,77
26	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -	A	72	123-125	calculée trouvée	77,64 77,68	11,34 11,52	3,35 3,40
27	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₂ - (CH ₂) ₇ -(cis, cis)	A	59	102-104	calculée trouvée	78,40 77,81	10,48 10,42	3,39 3,29
28	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -	A	64	72-73	calculée trouvée	67,63 67,27	9,26 9,24	4,15 4,11

TABLEAU I (suite 3)

N° Exemple	R1	R2	R4	R5	R	Méthode	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Microanalyse élémentaire			
										C %	H %	N %
29	H	CH3	CH3O	CH3O	CH3-(CH2)9-	A	68	73-75	calculée trouvée	68,34 68,30	9,46 9,37	3,98 4,13
30	H	CH3	CH3O	CH3O	CH3-(CH2)10-	A	68	82-83	calculée trouvée	69,01 68,65	9,65 9,65	3,83 3,91
31	H	CH3	CH3O	CH3O	CH3-(CH2)11-	A	65	76-78	calculée trouvée	69,62 69,41	9,83 9,83	3,69 3,87
32	H	CH3	CH3O	CH3O	CH3-(CH2)12-	A	62	87-90	calculée trouvée	70,19 69,45	9,99 9,84	3,56 3,77
33	H	CH3	CH3O	CH3O	CH3-(CH2)14-	A	69	93-95	calculée trouvée	71,22 70,87	10,28 10,06	3,32 3,35
34	H	CH3	CH3O	CH3O	CH3-(CH2)16-	A	75	97-98	calculée trouvée	72,12 71,78	10,54 10,53	3,11 3,14
35	H	CH3	CH3O	CH3O	CH3-(CH2)7-CH=CH-(CH2)7- (cis)	A	78	54-56	calculée trouvée	72,44 72,28	10,13 9,95	3,13 3,21
57	H	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)9 	B	53	99-101	calculée trouvée	77,47 77,33	10,66 11,05	3,61 3,79

TABLEAU II



N° Exemple	R ₂	R ₃	R ₅	R	Méthode	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Microanalyse élémentaire			
									C %	H %	N %
36	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	A	77	174-178	calculée trouvée	70,32 70,71	9,51 9,56	4,56 4,62
37	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -	A	72	165-167	calculée trouvée	70,99 70,70	9,72 9,65	4,36 4,30
38	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₉ -	A	80	157-159	calculée trouvée	71,60 71,66	9,91 9,95	4,17 4,34
39	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -	A	82	159-162	calculée trouvée	72,17 71,81	10,09 9,99	4,01 4,07
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -	A	78	155-157	calculée trouvée	72,69 73,21	10,26 10,23	3,85 3,74
41	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -	A	84	162-163	calculée trouvée	73,17 73,25	10,41 10,76	3,71 3,77

TABLEAU II (suite 1)

N° Exemple	R2	R3	R5	R	Méthode	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Microanalyse élémentaire			
									C %	H %	N %
42	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)14-	A	82	158-160	calculée trouvée	74,03 73,84	10,69 10,66	3,45 3,41
43	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)16-	A	80	153-155	calculée trouvée	74,78 74,85	10,92 11,08	3,23 3,21
44	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)15-C(CH3)2-	B	66	108-110	calculée trouvée	75,44 75,27	11,13 11,19	3,03 2,97
45	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)7-CH=CH-(CH2)7- (cis)	A	76	155-158	calculée trouvée	75,13 75,19	10,51 10,49	3,24 3,01
46	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)7-CH=CH-(CH2)7- (trans)	A	81	178-180	calculée trouvée	75,13 75,55	10,51 10,58	3,24 3,18
47	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2)3-(CH2-CH=CH)2- (CH2)7- (cis, cis)	A	71	162-164	calculée trouvée	75,48 75,56	10,09 9,94	3,26 3,00
48	CH3	CH3	CH3	CH3-(CH2-CH=CH)3-(CH2)7-	A	68	132-134	calculée trouvée	75,84 76,17	9,66 9,73	3,28 3,28
49	CH3O	CH3O	CH3	CH3-(CH2)10-	A	84	86-89	calculée trouvée	66,11 65,91	9,25 9,21	3,67 3,50

TABLEAU II (suite 2)

N° Exemple	R2	R3	R5	R	Méthode	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Microanalyse élémentaire			
									C %	H %	N %
50	CH3O	CH3O	CH3	CH3-(CH2)8-	A	80	90-92	calculée trouvée	64,56 64,58	8,84 8,87	3,96 3,98
51	CH3O	CH3O	CH3	CH3-(CH2)9-	A	76	95-96	calculée trouvée	65,37 65,24	9,05 8,99	3,81 3,77
52	CH3O	CH3O	CH3	CH3-(CH2)11-	A	82	99-102	calculée trouvée	66,81 66,81	9,43 8,99	3,54 3,38
53	CH3O	CH3O	CH3	CH3-(CH2)12-	A	84	101-103	calculée trouvée	67,45 67,29	9,60 9,63	3,42 3,64
54	CH3O	CH3O	CH3	CH3-(CH2)14-	A	81	107-109	calculée trouvée	68,62 68,81	9,90 9,90	3,20 3,31
55	CH3O	CH3O	CH3	CH3-(CH2)16-	A	79	108-110	calculée trouvée	69,64 69,79	10,17 10,30	3,01 2,95
56	CH3O	CH3O	CH3	CH3-(CH2)7-CH=CH-(CH2)7- (cis)	A	68	85-87	calculée trouvée	69,94 70,33	9,78 9,90	3,02 3,23

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

L'action inhibitrice des composés de la présente invention a été démontrée d'une part au niveau de l'acyl CoA-cholestérol-acyltransférase (ACAT) d'une lignée de macrophages et d'autre part vis-à-vis de la modification oxydative des LDL induite par le sulfate de cuivre in vitro.

EXEMPLE 58 : Mesure de l'ACAT

L'action des composés de la présente invention au niveau de l'ACAT a été démontrée au moyen d'un test expérimental in vitro utilisant une lignée de macrophages J 774 selon la technique décrite par MAZIERE et col. (Atherosclerosis, 81, 151-160, 1990). Ce test consiste à évaluer l'efficacité d'un produit à inhiber l'estérification du cholestérol libre intracellulaire par l'acide oléique en mesurant la quantité d'oléate de cholestérol radiomarqué formé à la suite de l'incubation d'oléylcoenzyme A radioactif en présence d'un homogénat de macrophages J 774.

Les produits à tester ou le placebo sont incubés en présence des macrophages pendant 24 heures à la concentration de $10^{-5}M$.

L'efficacité des composés est évaluée par le calcul de l'activité de l'ACAT des macrophages incubés en présence d'un produit par rapport à celle des macrophages incubés en présence du placebo et est donc exprimée en pourcentage d'inhibition.

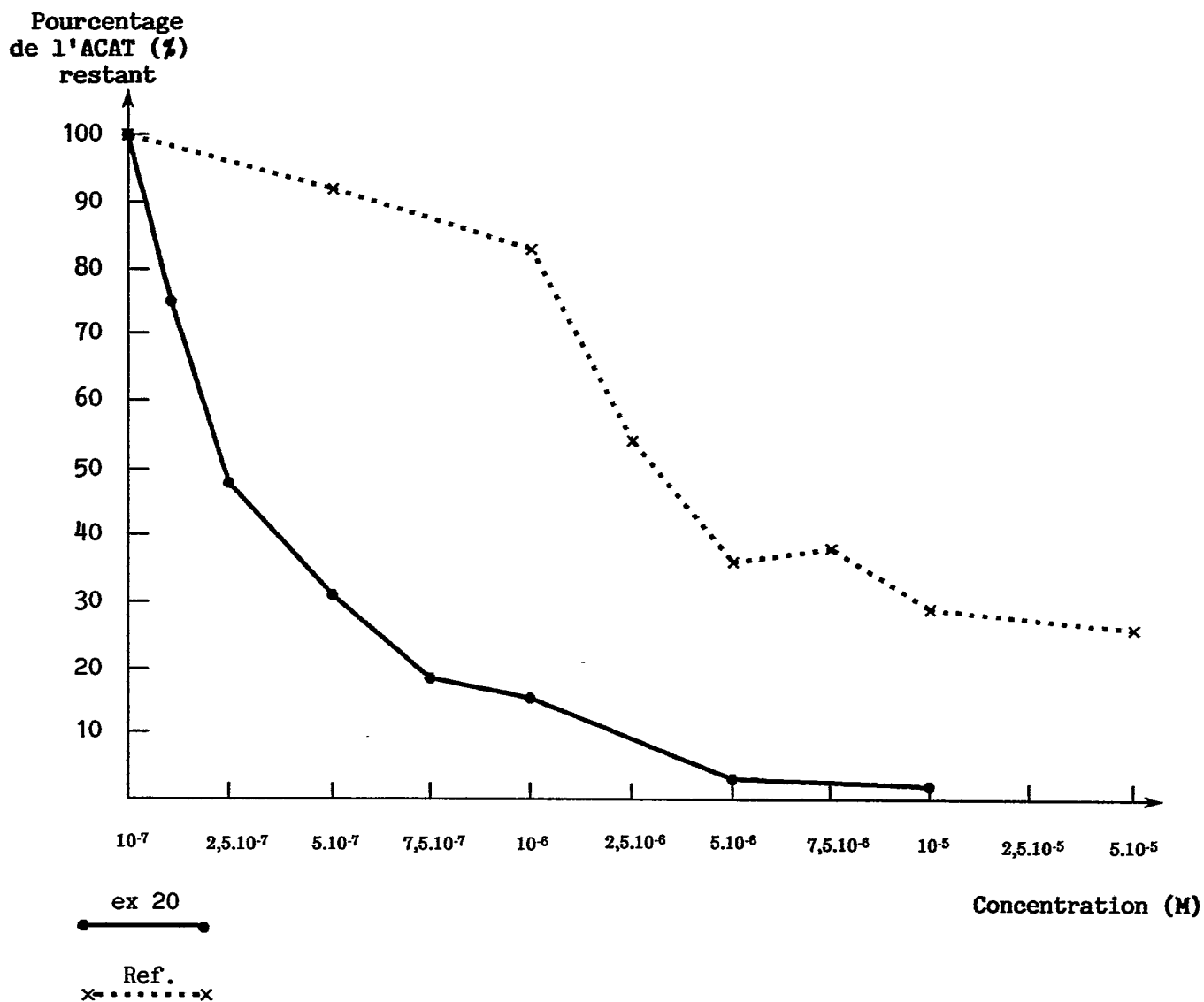
Dans ces conditions, les composés de l'invention ont présenté une activité inhibitrice de l'ACAT des macrophages pouvant aller jusqu'à une inhibition supérieure à 90 %.

C'est le cas, en particulier, des composés des exemples suivants :

exemple 4 : 91 % d'inhibition
exemple 14 : 92 % d'inhibition
exemple 20 : 95 % d'inhibition
exemple 21 : 90 % d'inhibition
exemple 23 : 94 % d'inhibition

Cette activité est d'autant plus intéressante qu'elle est beaucoup plus puissante que celle mesurée pour un produit de référence : le 2,4,6-triméthoxy-9-(2)-octadécénamidobenzène (Ref.) qui dans les mêmes conditions ne présente que 75 % d'inhibition.

- 5 L'IC₅₀ du composé décrit dans l'exemple 20 est égale à $2,5 \cdot 10^{-7} \text{M}$ alors que celle du composé de référence est égale à $3 \cdot 10^{-6} \text{M}$ comme il est indiqué dans le tableau ci-dessous :



EXEMPLE 59 : Modification des LDL par le sulfate de cuivre

Les LDL humaines sont incubées 24 heures en présence de sulfate de cuivre ($5 \cdot 10^{-6}M$) avec ou sans les composés à tester (concentrations entre $10^{-7}M$ et $10^{-4}M$).

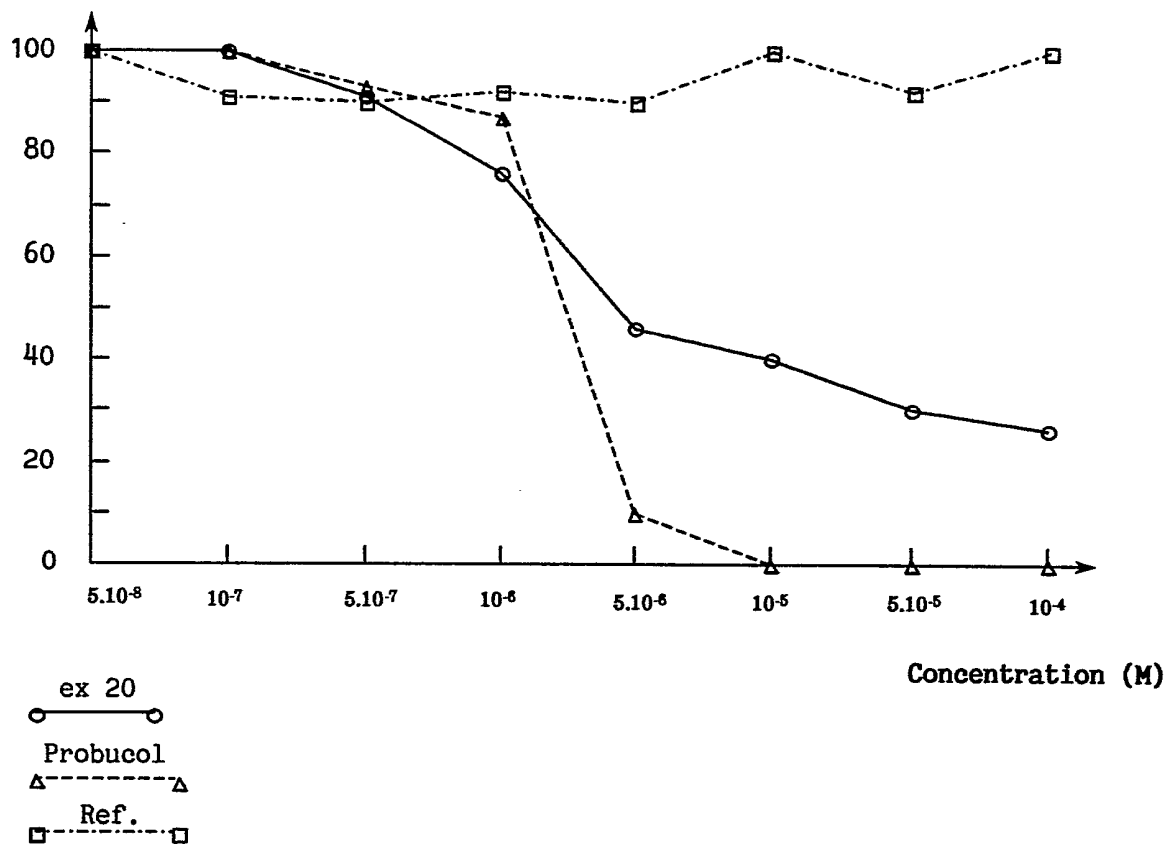
5 Après incubation, la peroxydation des LDL est évaluée par électrophorèse sur gel d'agar et par la formation de l'un des produits de la peroxydation lipidique : le malondialdéhyde (MDA) selon la technique décrite par PARTHASARATHY et col. (J. Clin. Invest. 77, 641-644, 1986).

10 L'activité des composés testés est évaluée par le calcul des concentrations réduisant de 50 % (IC_{50}) la production de MDA par rapport au contrôle.

15 Les composés de l'invention présentent une activité antioxydante vis-à-vis des LDL humaines comparable à celle du probucol pris comme référence. Les IC_{50} se situent entre $3 \cdot 10^{-6}$ et $5 \cdot 10^{-6}$ pour les composés de l'invention alors que les produits de référence inhibiteurs d'ACAT comme le 2,4,6-triméthoxy-9-(Z)-octadécénamidobenzène (Ref.) sont complètement dépourvus de cette activité.

Les résultats obtenus pour le composé de l'exemple 20, le probucol et le composé de référence (Ref.) sont illustrés dans le tableau ci-dessous.

Pourcentage
de peroxydation
des LDL (%)



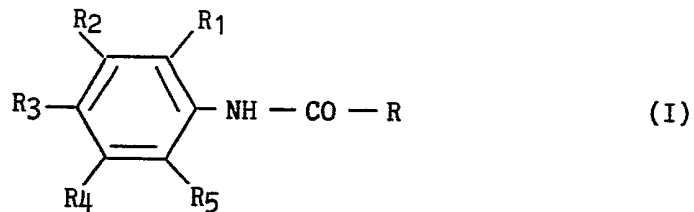
EXEMPLE 60 : Composition pharmaceutique

Comprimé : formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 50 mg de principe actif.

5	2,3,6-Triméthyl-4-(2-méthyl-9-octadécénamido)	
	phénol (isomère cis)	50 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
	Amidon de blé	10 g
	Lactose	100 g
10	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

REVENDICATIONS

1/ Composés de formule (I) :



dans laquelle :

5 R représente un groupement alkyle (C₈-C₂₁) linéaire ou ramifié, un groupement 1-[alkyle(C₈-C₂₁)]cycloalk-1-yle(C₃-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement alcényle (C₈-C₂₁) linéaire ou ramifié comportant de une à trois double liaisons,

10 et soit R₃ représente un groupement hydroxy,
 R₁ et R₂, différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy
 15 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

soit R₁ et R₄ représentent simultanément un groupement hydroxy,
 R₂, R₃ et R₅, identiques ou différents représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

20 leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, leurs isomères cis/trans, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

2/ Composés selon la revendication 1 tels que R₃ représente un groupement hydroxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, leurs isomères
 25 cis/trans ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 3/ Composés selon la revendication 1 tels que R₁ et R₄ représentent simultanément un groupement hydroxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, leurs isomères cis/trans ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 4/ Composés selon la revendication 1 tels que R₃ représente un groupement hydroxy et R₂, R₄, R₅ représentent simultanément un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, leurs isomères cis/trans ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 5/ Composés selon la revendication 1 tels que R₃ représente un groupement hydroxy et R₁, R₄, R₅ représentent simultanément un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, leurs isomères cis/trans ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 6/ Composés selon la revendication 1 tels que R₃ représente un groupement hydroxy, R₂ représente un groupement méthyle, R₄ et R₅ représentent simultanément un groupement méthoxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, leurs isomères cis/trans ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 7/ Composés selon la revendication 1 tels que R₁ et R₄ représentent simultanément un groupement hydroxy et R₂, R₃, R₅ représentent simultanément un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, leurs isomères cis/trans ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 8/ Composés selon la revendication 1 tels que R₁ et R₄ représentent simultanément un groupement hydroxy, R₂ et R₃ représentent simultanément un groupement méthoxy, R₅ représente un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, leurs isomères cis/trans ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 30 9/ Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 4 qui est le 2,3,6-triméthyl-4-(2-méthylundécanamido)phénol, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

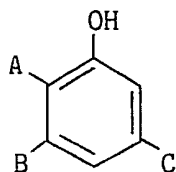
10/ Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 4 qui est le 2,3,6-triméthyl-4-(2,2-diméthylundécanamido)phénol ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 11/ Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 4 qui est le 2,3,6-triméthyl-4-(2-méthyl-9-octadécènamido)phénol, ses énantiomères, isomères cis/trans ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 12/ Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 4 qui est le 2,3,6-triméthyl-4-(9,12-octadécadiénamido)phénol, ses isomères cis/trans ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

13/ Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 4 qui est le 2,3,6-triméthyl-4-(6,9,12-octadécatriènamido)phénol, ses isomères cis/trans ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 14/ Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un composé de formule (II)

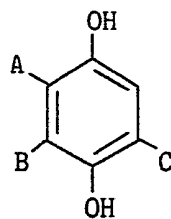


(II)

20 dans laquelle les substituants A, B ou C identiques ou différents représentent un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié

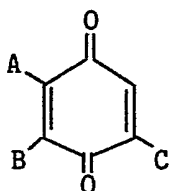
que l'on fait réagir :

1 soit en présence de persulfate d'un métal alcalin en présence d'une base,
pour conduire au diphénol de formule (II/a) :



(II/a)

dans laquelle les substituants A, B et C ont la même signification que précédemment, qui est traité par de l'acide nitrique en milieu acétique, pour conduire à une p.benzoquinone de formule (III) :



(III)

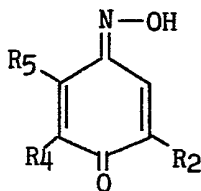
dans laquelle les substituants A, B et C ont la même signification que précédemment,

qui est ensuite traitée

10 ou bien

dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent un groupement $R_3=OH$ et dans ce cas A, B et C peuvent être respectivement remplacés par R_5 , R_4 et R_2 ,

en présence d'hydroxylamine en milieu chlorhydrique pour conduire au composé de formule (IV) :



(IV)

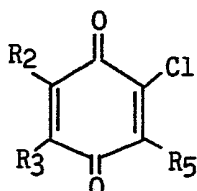
dans laquelle :

R_2 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I),

ou bien

dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent des groupements $R_1=R_4=OH$ et dans ce cas A, B et C peuvent être respectivement remplacés par R_2 , R_3 et R_5 ,

5 en présence d'acide chlorhydrique en milieu aqueux puis d'acide nitrique pour conduire au composé de formule (V) :

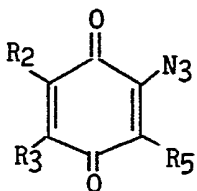


(V)

dans laquelle :

R_2 , R_3 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I)

10 que l'on met ensuite en réaction en présence d'azidure de sodium, pour conduire au composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle R_2 , R_3 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I),

2 soit en présence de nitrate de sodium et en utilisant le trinitrate de lanthane hexahydraté comme catalyseur en milieu chlorhydrique,

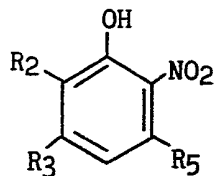
pour conduire à un mélange des composés (VII) et (VIII), que l'on sépare par une technique classique de séparation,

20 dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir possèdent :

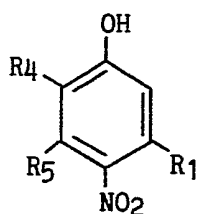
a des groupements $R_1=R_4=OH$ et dans ce cas A, B et C peuvent être respectivement remplacés par R_2 , R_3 et R_5

ou

b un groupement $R_3=OH$ et dans ce cas A, B et C peuvent être respectivement remplacés par R_4 , R_5 et R_1



(VII)

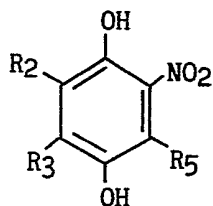


(VIII)

dans lesquelles :

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I),

dérivé de formule (VII) que l'on met en réaction avec une solution aqueuse de persulfate d'un métal alcalin en présence d'une base puis que l'on traite par de l'acide sulfurique concentré, pour conduire au composé de formule (IX) :



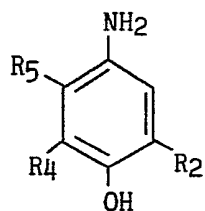
(IX)

dans laquelle :

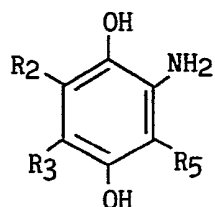
R_2 , R_3 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I),

dérivés de formules (IV), (VI), (VIII) et (IX) que l'on soumet à une hydrogénation catalytique,

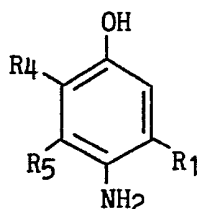
pour conduire aux composés de formules (X), (XI) et (XII), que l'on conserve sous atmosphère inerte :



(X)



(XI)

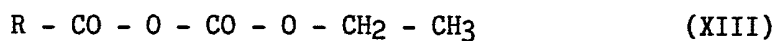


(XII)

dans lesquelles :

- 5 R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont la même signification que dans la formule (I),
dérivés de formules (X), (XI) et (XII) que l'on fait réagir, sous
atmosphère inerte :

ou bien avec un composé de formule (XIII) :



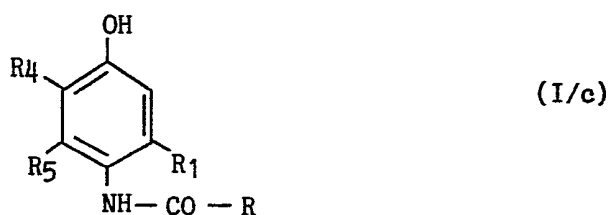
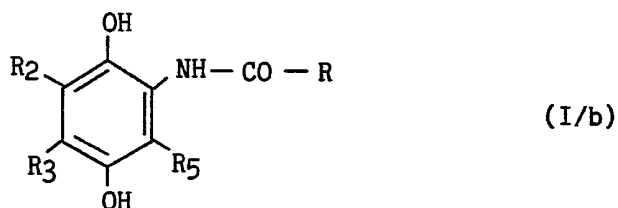
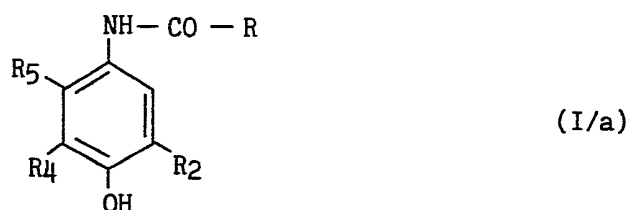
- 10 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),

ou bien avec un composé de formule (XIV), en présence d'une base
organique :



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),

pour conduire respectivement aux composés de formule (I/a), (I/b) et (I/c) qui constituent l'ensemble des composés de formule (I) :



5

10

composés de formule (I/a), (I/b), (I/c) que l'on purifie par une technique classique de purification dont on sépare, le cas échéant, les isomères optiques ou cis/trans par des techniques classiques de séparation et que l'on peut transformer en leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

15/ Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques pharmaceutiquement acceptable.

15

16/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15 utiles pour le traitement des dyslipidémies et de l'athérosclérose.

**INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

RAPPORT DE RECHERCHE

**établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche**

FR 9102800
FA 461653

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	EP-A-0 242 610 (WARNER-LAMBERT COMP.) * revendications * ----	1
D,A	US-A-4 716 175 (M.L. HOEFLE) * revendications * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07C A61K
Date d'achèvement de la recherche 21 NOVEMBRE 1991		Examineur PAUWELS G. R. A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		