

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 532 846

⑫ N° d'enregistrement national :

83 17175

⑮ Int Cl^s : A 61 K 31/045.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑳ Date de dépôt : 27 octobre 1983.

㉑ Priorité JP, 28 mai 1982, n° 89 806/82; 22 juin 1982, n° 106 203/82; 21 octobre 1982, n°s 183 642/82 et 183 643/82.

㉒ Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 11 du 16 mars 1984.

㉓ Références à d'autres documents nationaux apparentés :
Demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 30 mai 1983 de la demande de brevet initiale n° 83 08941 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

㉔ Demandeur(s) : Société dite : EISAI CO. LTD. — JP.

㉕ Inventeur(s) : Masaichi Yamamoto, Seiichi Araki, Hiroshi Yamamoto, Isao Yamatsu, Akiharu Kajiwara, Yoshikazu Suzuki, Haruyoshi Arai et Takeshi Suzuki.

㉖ Titulaire(s) :

㉗ Mandataire(s) : Lavoix.

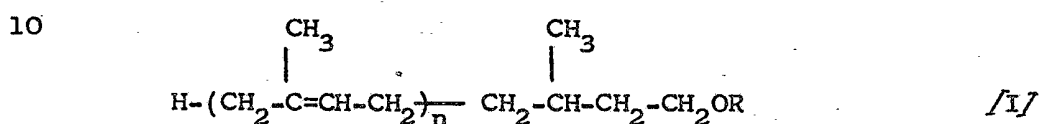
㉘ Composition pharmaceutique comprenant à titre de principes actifs le 3,7,11,15 - tétraméthyl - 1,6,10,14-hexadécatétraène-3-ol.

㉙ L'invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant à titre de principe actif le 3,7,11,15-tétraméthyl-1,6,10,14-hexadécatétraène-3-ol.

FR 2 532 846 - A1

D

L'invention concerne de nouveaux dérivés d'alcool β, δ -dihydropolyprénylique répondant à la formule [I] ci-dessous, un procédé pour leur préparation et une composition pharmaceutique contenant un composé polyprénylique répondant aux formules XI, XII ou XIII ou un autre composé polyprénylique, qui est utile comme agent thérapeutique et prophylactique contre les maladies dues à un déficit immunitaire de l'homme et des animaux et comme agent phylactique contre les maladies infectieuses de l'homme et des animaux.



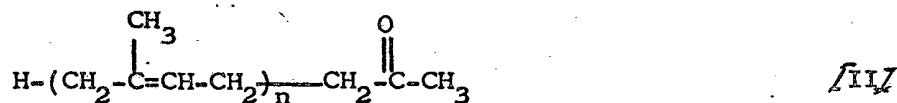
dans laquelle n est un nombre entier de 5 à 7 et R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou acyle aliphatique ou aromatique.

15 Dans la formule [I], le radical alkyle inférieur de la définition de R est choisi parmi les radicaux alkyles droits ou ramifiés en C_1 à C_6 tels que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, 1-méthylpropyle, tert-butyle, n-pentyle, 1-éthylpropyle, isopentyle et n-hexyle.

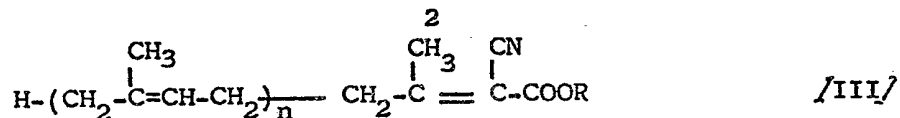
20 Les nouveaux composés de formule [I] peuvent être préparés selon divers procédés dont certains exemples typiques figurent ci-après.

Procédé de préparation 1

(a) On fait réagir le composé représenté par la formule générale [II] suivante avec un cyanoacétate d'alkyle en présence d'une base pour obtenir un composé représenté par la formule générale [III] suivante :

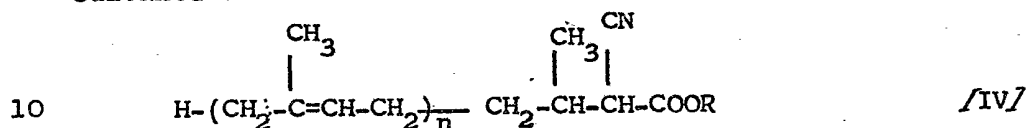


30 dans laquelle n est un nombre entier de 5 à 7 ;



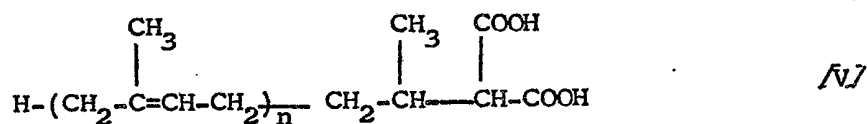
dans laquelle n est un nombre entier de 5 à 7 et R représente un radical alkyle inférieur.

- 5 (b) On réduit le composé de formule /III/ obtenu en employant un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium pour obtenir un composé représenté par la formule générale /IV/ suivante :



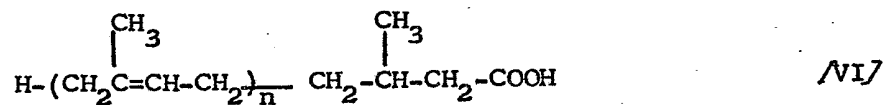
dans laquelle n et R ont la même signification que ci-dessus.

- (c) On soumet le composé obtenu de formule /IV/ à une hydrolyse de l'ester et du nitrile en présence d'un alcali fort tel que l'hydroxyde de potassium pour obtenir un composé représenté par la formule générale /V/ suivante :



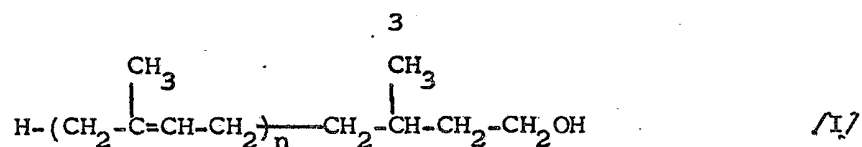
dans laquelle n a la même signification que ci-dessus.

- 20 (d) On décarboxyle le composé obtenu de formule /V/ en présence de pyridine/cuivre, par exemple, pour obtenir un composé représenté par la formule générale /VI/ suivante :



dans laquelle n a la même signification que ci-dessus.

- (e) On réduit le composé obtenu de formule /VI/ avec un agent réducteur tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium, le vitrite, l'hydrure de sodium et de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium ou similaires, pour obtenir un des composés dési-
- 30 rés de formule générale /I/ :

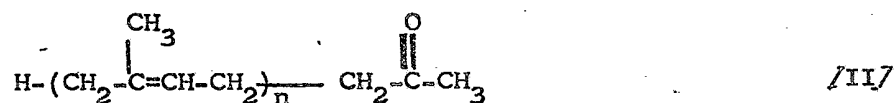


dans laquelle n a la même signification que précédemment.

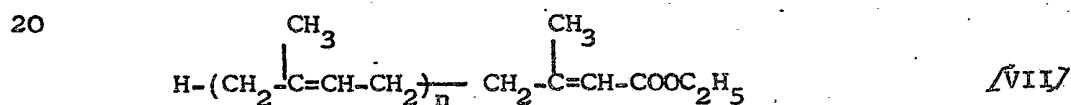
- 5 (f) On transforme le radical hydroxy alcoolique du composé de formule /I/ en un radical actif tel que tosylo ou mésoyle et on fait réagir le composé avec un alcool correspondant en présence d'une base telle que la potasse caustique pour obtenir son éther alkylique. On peut également obtenir
- 10 l'ester par réaction du composé avec un chlorure d'acyle ou anhydride d'acide aliphatique ou aromatique correspondant.

Procédé de préparation 2

- On soumet un composé représenté par la formule générale /II/ suivante à la réaction de Wittig-Homer avec l'acide triéthylphosphonoacétique en présence d'une base pour obtenir un
- 15 composé représenté par la formule générale /VII/ suivante :

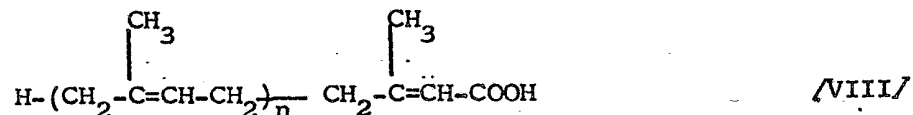


dans laquelle n est un nombre entier de 5 à 7 ;



dans laquelle n a la même signification que précédemment.

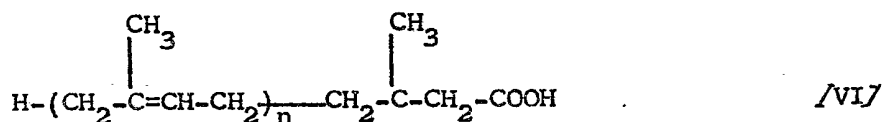
- On hydrolyse le composé obtenu de formule /VII/ en utilisant une base telle que la potasse caustique pour obtenir un
- 25 composé représenté par la formule générale /VIII/ suivante :



dans laquelle n a la même signification que précédemment.

- On réduit ensuite le composé de formule /VIII/ en employant
- 30 ant du sodium métallique ou similaire pour obtenir un composé

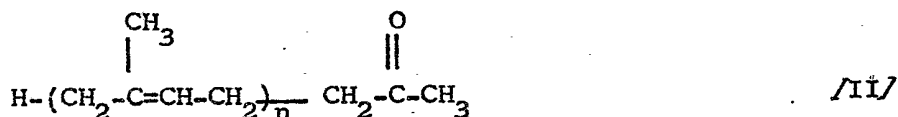
représenté par la formule générale /VI/ suivante :



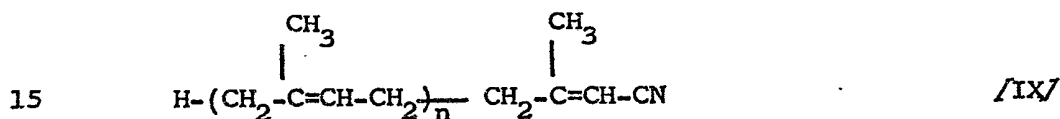
On peut obtenir l'alcool correspondant et son dérivé
5 selon les modes opératoires du procédé de préparation 1.

Procédé de préparation 3

On soumet un composé représenté par la formule générale
suivante /II/ à la réaction de Wittig-Hormer avec le diéthyl-
phosphonoacétonitrile en présence d'une base pour obtenir un
10 composé représenté par la formule générale /IX/ suivante :

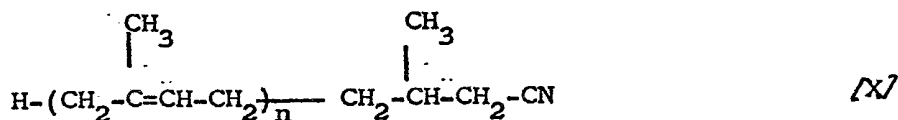


dans laquelle n est un nombre entier de 5 à 7 ;



dans laquelle n a la même signification que précédem-
ment .

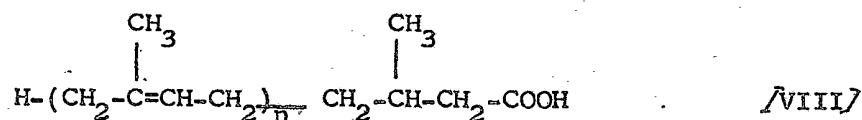
On réduit le composé obtenu de formule /IX/ avec un agent
réducteur tel que le magnésium métallique dans un solvant mixte
20 tel qu'un mélange de méthanol et de tétrahydrofurane pour ob-
tenir un composé représenté par la formule générale /X/ sui-
vante :



25 dans laquelle n a la même signification que précédemment.

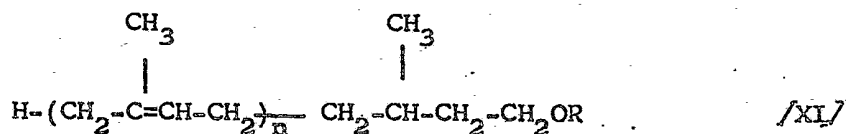
Ensuite, on hydrolyse le composé de formule /X/ avec de
la potasse caustique, par exemple, pour obtenir un composé re-

présenté par la formule générale /VIII/ suivante :

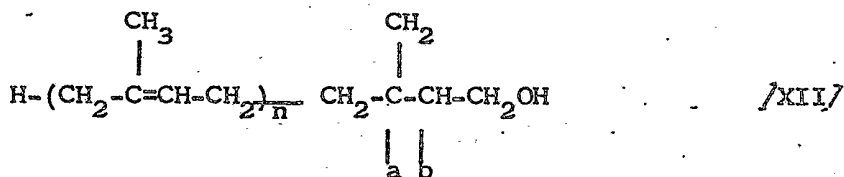


On suit ensuite les modes opératoires du procédé de préparation 1 pour obtenir l'alcool correspondant et son dérivé.

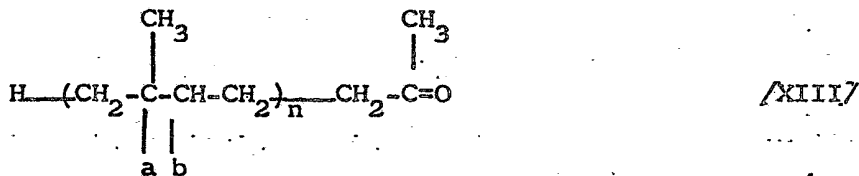
L'invention fournit également une composition pharmaceutique qui comprend un support acceptable en pharmacie et une quantité pharmaceutique efficace d'un composé polyprénylique choisi parmi le groupe constitué par les composés polyprényliques répondant aux formules suivantes :



dans laquelle n est un nombre entier de 5 à 7 et R représente un radical alkyle inférieur ou acyle aliphatique ou aromatique ;



dans laquelle a et b représentent chacun un atome d'hydrogène ou a et b sont combinés ensemble pour former une liaison et n est un nombre entier de 1 à 10 ;



dans laquelle a et b représentent chacun un atome d'hydrogène ou a et b sont combinés ensemble pour former une liaison et n est nombre entier de 1 à 10 ;

le 3,7,11,15-tétraméthylhexadéca-1-ène-3-ol, le 3,7,11,15-tétraméthyl-1,6,10,14-hexadecatétrène-3-ol ; le docosanol ; le phytol et l'isophytol.

5 En d'autres termes, la composition pharmaceutique définie ci-dessus contient comme ingrédient actif un des nouveaux dérivés d'alcool β, γ -dihdropolyprénylique précités ou un autre composé polyprénylique.

10 Chacune des compositions pharmaceutiques définies ci-dessus est efficace comme agent thérapeutique et prophylactique contre les maladies dues à un déficit immunitaire de l'homme et des animaux. De plus, les compositions contenant les composés polyprényliques de formule XII ou XIII sont utiles comme agents phylactiques contre les maladies infectieuses de l'homme et des animaux.

15 L'immunologie a fait des progrès remarquables ces dernières années et diverses maladies semblent maintenant être dues à un déficit immunitaire. Par exemple, le cancer, le microbisme, l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes peuvent être cités comme maladies résultant d'un
20 déficit immunitaire.

En plus du simple microbisme dû à l'invasion par des bactéries pathogènes, l'accroissement du microbisme compliqué associé à divers troubles fondamentaux est devenu un problème grave. Par exemple, le microbisme provoqué par le cancer est
25 un des problèmes cliniques les plus préoccupants. Le cancer déclenche une diminution générale et locale de la résistance et des complications et des affections secondaires apparaissent dans un organisme sensible aux infections. L'infection, due au cancer, se produit le plus souvent à travers les voies respi-
30 ratoires, les voies urinaires, la barrière placentaire et la peau dans les stades initiaux et provoque principalement une pneumonie et un état septique dans les stades finals. Le mécanisme de l'infection simultanée due aux tumeurs correspond généralement au processus suivant.

Au cours de l'évolution des leucémies, du lymphome ma-
lin ou du cancer, les fonctions des cellules ou des tissus
normaux, en particulier celles des cellules lymphatiques et
des granulocytes, sont réduites, si bien que le malade s'in-
5 fecte facilement et que des maladies infectieuses apparaissent
simultanément. Dans ce cas, l'administration d'antibiotiques
ne produit pas une guérison radicale mais, le plus souvent,
des problèmes tels que des infections répétées, une substitu-
tion microbienne ou une infection réfractaire apparaissent.
10 Par conséquent, l'emploi des antibiotiques et des agents chi-
miothérapeutiques ne permet pas d'espérer une guérison radi-
cale, la guérison ne pouvant être obtenue qu'après améliora-
tion de la fonction biophylactique. Donc, la mise au point de
médicaments améliorant la fonction biophylactique de l'orga-
15 nisme est très souhaitée.

D'autre part, on a employé principalement les antibioti-
ques pour la guérison des infections bactériennes d'animaux
tels que le bétail et les volailles et, en fait, divers anti-
biotiques ont réduit le nombre ou la nature des maladies in-
20 fectieuses graves dues aux bactéries pathogènes. Cependant,
dans l'élevage industriel, l'abus des antibiotiques a provo-
qué un problème social grave dû aux médicaments résiduels pré-
sents dans divers produits, à l'accroissement des bactéries
résistant aux médicaments et à la substitution microbienne.
25 En d'autres termes, le pouvoir phylactique de l'hôte est re-
marquablement réduit et la fonction de rétablissement après
les maladies infectieuses est également altérée, si bien que
le microbisme est difficile à guérir et que l'hôte a tendance
à présenter des réinfections. De plus, les maladies infectieu-
30 ses spontanées (infections opportunistes) réduisent la produc-
tivité de l'élevage car les pertes sont importantes. Donc, il
est nécessaire d'accroître la compétence immunologique de
l'hôte ainsi que sa fonction biophylactique.

Dans ces conditions, les inventeurs ont effectué des
35 études poussées visant à découvrir des médicaments normalisant

une fonction immunologique et accroissant une fonction biophylactique et ont découvert, de façon inattendue, qu'un composé polyprénylique, comme défini ci-dessus, est efficace comme agent prophylactique/thérapeutique contre les maladies dues à un déficit immunitaire de l'homme et des animaux et en particulier comme agent phylactique contre les maladies infectieuses de l'homme et des animaux.

En d'autres termes, les composés de l'invention sont efficaces pour normaliser les fonctions immunologiques de l'homme et des animaux et pour accroître la résistance contre l'infection. Donc, ces composés sont utiles comme agents prophylactiques et thérapeutiques contre les maladies dues à un déficit immunitaire de l'homme et des animaux et comme agents phylactiques contre diverses maladies infectieuses.

Chez l'homme, les composés de l'invention sont efficaces contre la polyarthrite rhumatoïde, les maladies auto-immunes, le cancer, l'asthme, diverses maladies infectieuses telles que les états septiques, la pneumonie, la méningite et d'autres maladies infectieuses virales.

Chez les animaux, les composés de l'invention sont efficaces contre la diarrhée du porc, la pneumonie (SEP, AR, haemophilus, pasteurella) et la gastro-entérite transmissible, la pneumonie aviaire (mycoplasma, haemophilus) et la maladie de Marek, ainsi que la diarrhée, la pneumonie et la mastite des bovins.

Dans le traitement des maladies infectieuses de l'homme et des animaux avec les composés de l'invention, l'effet thérapeutique peut être remarquablement amélioré par l'emploi des présents composés en combinaison avec des antibiotiques. Ce fait est important car il permet également de résoudre le problème social précité qu'est l'abus des antibiotiques.

Dans le cas d'animaux tels que le bétail et les volailles les composés de l'invention accroissent la résistance de l'organisme contre l'infection et, par conséquent, les composés sont efficaces comme médicaments de base pour les animaux nou-

veaux-nés. De plus, ils sont efficaces pour réduire le stress produit par l'élevage en masse, le transport et similaires et également pour améliorer l'effet des vaccins.

Par conséquent, un autre but de l'invention est de fournir une nouvelle composition prophylactique et thérapeutique pour lutter contre le déficit immunitaire chez l'homme et les animaux.

L'invention a également pour but de fournir une nouvelle composition phylactique contre les maladies infectieuses de l'homme et des animaux.

Les composés suivants sont des exemples typiques des alcools polyprényliques répondant aux formules /XI/ et /XII/ mais il convient de noter que ces exemples sont purement illustratifs mais nullement limitatifs.

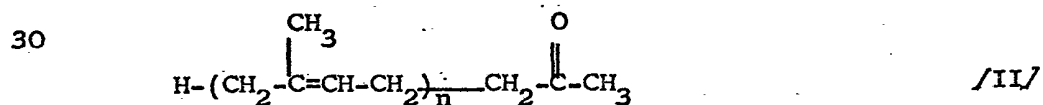
- 15 o 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31-octaméthyl-2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30-dotriacontaoctaène-1-ol
- o 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27; 31, 35-nonaméthyl-2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34-hexatriacontanonaène-1-ol
- o 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39-décaméthyl-2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38-tétracontadécaène-1-ol
- 20 o 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43(undécaméthyl-2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42-tétratétracontaundécaène-1-ol
- o 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27-heptaméthyl-2, 6, 10, 14, 18, 22, 26-octacosahéptaène-1-ol
- 25 o 3, 7, 11, 15, 19, 23-hexaméthyl-2, 6, 10, 14, 18, 22-tétracosahéptaène-1-ol
- o 3, 7, 11, 15, 19-pentaméthyl-2, 6, 10, 14, 18-eicosapentaène-1-ol
- o 3, 7, 11, 15-tétraméthyl-2, 6, 10, 14-hexadécatétraène-1-ol
- o 3, 7, 11-triméthyl-2, 6, 10-dodécatriène-1-ol
- 30 o 3, 7-diméthyl-2, 6-octadiène-1-ol
- o 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35-nonaméthyl-6, 10, 14, 18, 22, 26, 30; 34-hexatriacontaoctaène-1-ol
- o 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39-décaméthyl-6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38-tétracontanonaène-1-ol

- o 3,7,11,15,19,23,27,31,35,39,43-undécaméthyl-6,10,14,18,22,26,30,34,38,42-tétratétracontadécaène-1-ol
- o 3,7,11,15,19-pentaméthyl-6,10,14,18-eicosatétraène-1-ol
- o 3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriène-1-ol
- 5 o 3,7,11-triméthyl-6,10-dodecadiène-1-ol
- o 3,7-diméthyl-6-octène-1-ol
- o 3,7,11,15,19,23-hexaméthyl-6,10,14,18,22-tétracosapentaène-1-ol
- o 3,7,11,15,19,23,27-heptaméthyl-6,10,14,18,22,26-
- 10 octacosahexane-1-ol
- o 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaheptaène-1-ol

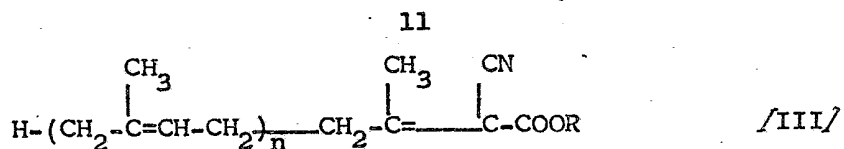
On peut préparer les composés répondant aux formules /XI/ et /XII/ selon divers procédés. Lorsque a et b dans la formule
 15 générale /XII/ sont combinés ensemble pour former une liaison, on peut préparer les composés selon des procédés tels que ceux décrits par Burrell et coll. dans J. Chem. Soc.(C), 1966, 2144, Popjak et coll. dans J. Biol. Chem., 237, 56 (1962) O. Isler et coll. dans Helv. Chim. Acta, 32, 2616 (1956), la demande
 20 de brevet japonais 31610/1978 et la demande de brevet japonais JA 55506/1979, par exemple.

Lorsque a et b sont tous deux un atome d'hydrogène dans la formule /XII/, on peut préparer ces composés ainsi que les
 25 composés de formule /XI/ selon le procédé décrit dans la demande de brevet japonais 76829/1980 par exemple. Ce procédé va être décrit de façon plus détaillée.

(a) On fait réagir un cyanoacétate d'alkyle inférieur avec un composé de formule /II/

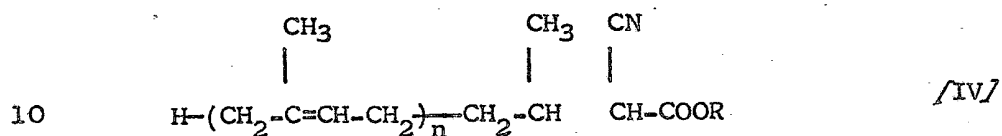


(dans laquelle n est un nombre entier de 1 à 10) en présence d'une base pour obtenir un composé représenté par la formule /III/ :



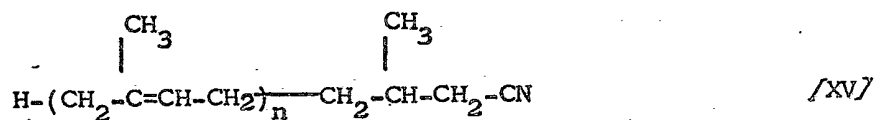
5 (dans laquelle n a la même signification que ci-dessus et R représente un radical alkyle inférieur).

(b) On réduit le composé obtenu de formule /III/ avec un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium pour obtenir un composé représenté par la formule /IV/ :



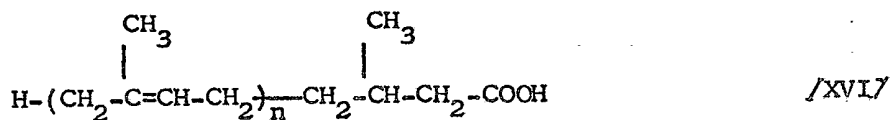
(dans laquelle n et R ont la même signification que ci-dessus)

15 (c) On décarboxyle le composé obtenu de formule /IV/ en présence d'un alcali fort tel que l'hydrure de potassium pour obtenir un composé représenté par la formule /XV/ :

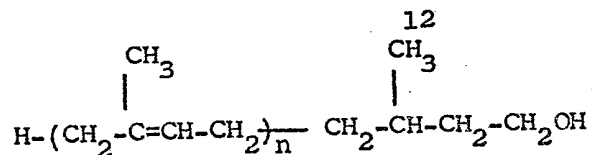


(dans laquelle n a la même signification que ci-dessus).

20 (d) On hydrolyse le composé obtenu de formule /XV/ en présence d'un alcali fort tel que l'hydroxyde de potassium pour obtenir un composé représenté par la formule /XVI/ :



25 (e) On peut préparer les composés désirés de formules /XI/ et /XII/ dans lesquelles a et b représentent chacun un atome d'hydrogène par réduction du composé obtenu de formule /XVI/ avec un agent réducteur tel que le vitrite, l'hydrure de lithium et d'aluminium ou similaires :



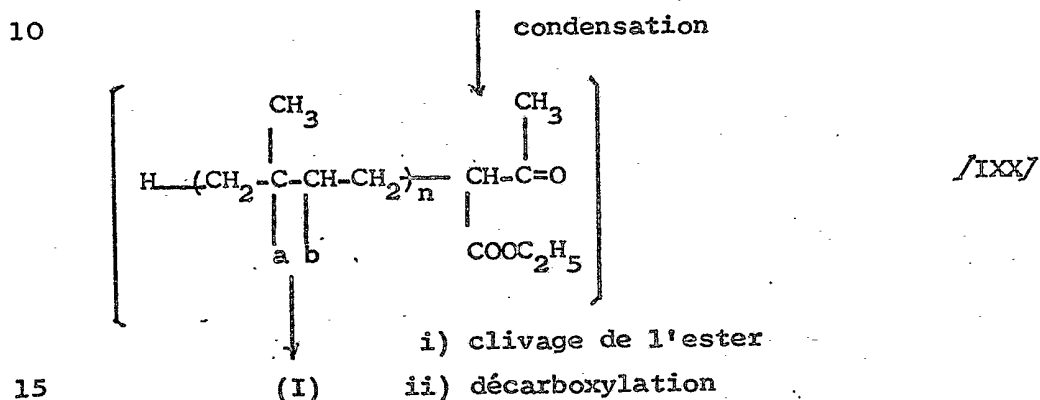
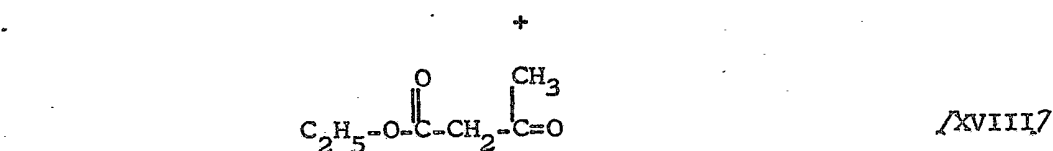
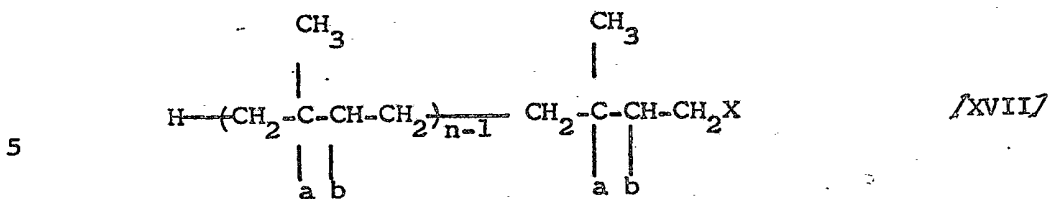
(dans laquelle n est un nombre entier de 1 à 10).

5 Des exemples de composés de formule /XIII/ sont les suivants :

- o 6,10,14-triméthyl-5,9,13-pentadécatriène-2-one
- o 6,10,14,18-tétraméthyl-5,9,13,17-nonadécatétraène-2-one
- o 6,10,14,18,22-pentaméthyl-5,9,13,17,21-tricosapentaène-2-one
- 10 o 6,10,14,18,26-hexaméthyl-5,9,13,17,21,25-heptacosahexaène-2-one
- o 6,10,14,18,22,26,30-heptaméthyl-5,9,13,17,21,25,29-hentriacontaheptaène-2-one
- 15 o 6,10,14,18,22,26,30,34-octaméthyl-5,9,13,17,21,25,29,33-pentatriacontaocétaène-2-one
- o 6,10,14,18,22,26,30,34,38-nonaméthyl-5,9,13,17,21,25,29,33,37-nonatriacontanonaène-2-one
- o 6,10,14,18,22,26,30,34,38,42-décaméthyl-5,9,13,17,21,25,29,33,37,41-tritéttracontadécaène-2-one
- 20 o 6,10-diméthyl-5,9-undécadiène-2-one
- o 6-méthyl-5-heptène-2-one
- o 6,10,14,18,22,26,30,34,38,42-décaméthyltritéttracontane-2-one
- 25 o 6,10,14,18,22,26,30,34,38-nonaméthylnonatriacontane-2-one
- o 6,10,14,18,22,26,30,34-octaméthylpentatriacontane-2-one
- o 6,10,14,18,22,26,30-heptaméthylhentriacontane-2-one
- o 6,10,14,18,22,26-hexaméthylheptacosane-2-one
- o 6,10,14,18,22-pentaméthyltricosapentane-2-one
- 30 o 6,10,14,18-tétraméthylnonadécane-2-one
- o 6,10,14-triméthylpentadécane-2-one
- o 6,10-diméthylundécane-2-one
- o 6-méthylheptane-2-one

35 Bien que les composés de formule /XIII/ puissent être pré-

parés par divers procédés, un des procédés ordinaires est le suivant :



15 (I) i) clivage de l'ester
ii) décarboxylation

où a, b et n ont la même signification que précédemment et X représente un atome d'halogène.

En d'autres termes, on fait réagir l'halogénure de pré-
nyle représenté par la formule générale /XVII/ et l'acétoacé-
20 tate d'éthyle /XVIII/ en présence d'un agent de condensation
tel que le sodium métallique, le potassium métallique, l'éthy-
late de sodium, l'hydrate de sodium ou similaires, dans un
solvant tel que l'éthanol, le tert-butanol, le dioxanne, le
benzène ou similaires, s'il est nécessaire, pour effectuer la
25 condensation. On traite généralement le condensat obtenu avec
un agent alcalin tel qu'une solution aqueuse diluée de soude
caustique, une solution aqueuse diluée de potasse caustique ou
similaires, sans isolement du condensat, de façon à effectuer

le clivage de l'ester et la décarboxylation pour obtenir ainsi le composé désiré de formule /XIII/.

Les exemples suivants illustrent les nouveaux composés selon l'invention. Il convient de noter que ces exemples sont
5 purement illustratifs mais nullement limitatifs.

Exemple 1

3,7,11,15,19,23-hexaméthyl-6,10,14,18,22-tétracosapentaénoïl

On mélange 40 g de 6, 10, 14, 18, 22, 26-hexaméthyl-
5,9,13,17,21,25-heptacosahexaène-2-one, 15 g de cyanoacétate
10 d'éthyle, 15 g d'acide acétique et 500 ml d'acétone, on porte à reflux à 84-85 °C et on effectue une déhydrocondensation avec agitation. Après 7 heures de réaction, on lave le produit réactionnel avec de l'eau et on isole la couche organique. On refroidit le résidu avec de la glace et on ajoute en agitant
15 100 ml d'une solution de 13 g de borohydrure de sodium dans l'éthanol. Après achèvement de la réduction, on décompose l'excès d'agent réducteur avec de l'acide acétique à 10 %, on lave à l'eau et on concentre. On dissout le concentré dans 200ml de propylèneglycol. Après avoir ajouté 26 g de potasse causti-
20 que, on agite la solution à 160 °C pendant 3 heures. On refroidit la solution réactionnelle avec de la glace et, après addition de 100 ml d'acide chlorhydrique 6 N, on extrait avec de l'hexane normal. Après avoir lavé la couche organique avec de l'eau et séché, on concentre le produit.

25 On dissout 42 g d'un acide dicarboxylique obtenu comme produit réactionnel brut dans 200 ml de pyridine. Après addition de 1 g de poudre de cuivre, on chauffe la solution à reflux pendant 2 heures pour effectuer la décarboxylation. On chasse la pyridine par distillation sous vide et on ajoute
30 100 ml d'eau et 300 ml d'hexane normal. On sépare la poudre de cuivre par filtration en s'aidant du vide et on ajoute 200 ml d'acide chlorhydrique 1 N au filtrat. On lave la couche organique avec de l'eau puis on sèche et on concentre.

On purifie le concentré par chromatographie sur une co-

lonne de gel de silice pour obtenir 30 g d'acide 3,7,11,15,19,23-hexaméthyl-6,10,14,18,22-tétracosapentaénoïque sous forme d'une matière huileuse incolore.

5 En refroidissant par la glace et en agitant, on ajoute goutte à goutte le produit à 300 ml d'une suspension de 4 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther. On maintient l'agitation de la suspension pendant 30 minutes puis on ajoute successivement 4 ml d'eau avec 4 ml d'une solution à 15 % de soude caustique et 12 ml d'eau. On filtre les cristaux précipités et on lave deux fois avec 200 ml d'éther. On concentre le filtrat et on purifie le concentré par chromatographie sur une colonne de gel de silice pour obtenir le 3,7,11,15,19,23-hexaméthyl-6,10,14,18,22-tétracosapentaénol désiré sous forme d'une matière huileuse incolore.

15 Les propriétés physico-chimiques du produit sont les suivantes :

Analyse élémentaire : pour $C_{30}H_{52}O$

	C	H
Théorique (%) :	84,04	12,23
20 Trouvée (%) :	84,06	12,23

Spectre d'absorption infrarouge (nujol) : ν_{\max} cm^{-1} :

3 300, 2 930, 1 650, 1 450, 1 380

Spectre de RMN : δ (CDCl₃) :

5,07 (m, 5H), 3,65 (t, J = 7 Hz, 2H),
 25 1,8 - 2,2 (m, 18H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 15H),
 1,1 - 1,8 (m, 6H), 0,90 (d, J = 7 Hz, 3H).

Masse (m/e) : 428

Exemple 2

30 3,7,11,15,19,23,27-heptaméthyl-6,10,14,18,22,26-octacosahexaénol

On dissout 82 g d'acide 3,7,11,15,19,23,27-heptaméthyl-2,6,10,14,18,22,26-octacosahénoïque dans 1 l d'alcool amylique normal et on ajoute par portions 74 g de sodium métallique en agitant énergiquement la solution. Après dissolu-

tion complète du sodium métallique, on verse la solution réactionnelle dans de l'eau glacée et on acidifie par addition de 300 ml d'acide chlorhydrique 6 N. On extrait ensuite avec 1 l d'hexane normal, on lave à l'eau, on sèche et on concentre. On obtient comme produit brut 78 g d'acide 3,7,11,15,19,23,27-heptaméthyl-6,10,14,18,22,26-octacosahexaénoïque incolore huileux. On ajoute le produit goutte à goutte à 500 ml d'une suspension de 10 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther en refroidissant avec de la glace et en agitant.

10 On poursuit l'agitation pendant 30 minutes puis on ajoute successivement 10 ml d'eau avec 10 ml d'une solution à 15 % de soude caustique et 30 ml d'eau. On filtre les cristaux précipités et on lave deux fois avec 200 ml d'éther. On concentre le filtrat et on purifie le concentré par chromatographie sur

15 une colonne de gel de silice pour obtenir le 3,7,11,15,19,23,27-heptaméthyl-6,10,14,18,22,26-octacosahexaénol désiré sous forme d'une matière huileuse incolore.

Les propriétés physico-chimiques sont les suivantes :

Analyse élémentaire : pour $C_{35}H_{60}O$

	C	H
20 Théorique (%) :	84,61	12,17
Trouvée (%) :	84,60	12,18

Spectre d'absorption infrarouge (nujol) : $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3 300, 2 930, 1 650, 1 450, 1 380.

Spectre de RMN : δ (CDCl₃)

25 5,07 (m, 6H), 3,65 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,8 - 2,2 (m; 22H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 18H), 1,1 - 1,8 (m, 6H), 0,90 (d, J = 7 Hz, 3H).

Masse (m/e) : 496

Exemple 3

30 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-6,10,14,18,22,26,30-dotriacontahéptaénol

On dissout 21 g de 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-2,6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaoctaénonitrile dans 250 ml de méthanol et 100 ml de tétrahydrofurane et on ajoute 24 g de

sodium métallique. On agite la solution réactionnelle à température ordinaire pendant 30 minutes et on refroidit avec de la glace lorsqu'on constate un moussage et un dégagement de chaleur. Après 2 heures de réaction, on ajoute à la solution
 5 réactionnelle 500 ml d'acide chlorhydrique 6 N et on extrait le produit réactionnel avec 500 ml d'hexane normal. On concentre la couche organique et on purifie le concentré par chromatographie sur une colonne de gel de silice pour obtenir 16 g de 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaeptaénonitrile.
 10

On dissout le composé obtenu dans 100 ml de propylène-glycol et, après addition de 12 g de potasse caustique, on agite la solution à 160 °C pendant 3 heures. On refroidit la solution réactionnelle avec de la glace et, après addition de
 15 100 ml d'acide chlorhydrique 6 N, on extrait avec de l'hexane normal. On lave la couche organique avec de l'eau, on sèche et on concentre pour obtenir 16 g d'acide 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaeptaénoïque brut. On ajoute goutte à goutte le produit à 200 ml d'une suspension
 20 de 2 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther. Après avoir poursuivi l'agitation pendant 30 minutes, on ajoute successivement 2 ml d'eau avec 2 ml d'une solution à 15 % de soude caustique et 6 ml d'eau. On filtre les cristaux précipités et on lave deux fois avec 100 ml d'éther. On concentre le fil-
 25 trat puis on purifie le concentré par chromatographie sur une colonne de gel de silice pour obtenir 14 g du 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaeptaénol sous forme d'un produit cireux blanc.

Les propriétés physico-chimiques sont les suivantes :

30 Analyse élémentaire pour : $C_{40}H_{68}O$

	C	H
Théorique (%) :	85,03	12,13
Trouvée (%) :	85,04	12,12

Spectre d'absorption infrarouge (nujol) : $\sqrt{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$
 3 300, 2 930, 1 650, 1 450, 1 380.

Spectre de RMN : $\delta(\text{CDCl}_3)$:

5 5,07 (m, 7H), 3,65 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 1,8 - 2,2
 (m, 26H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 18H), 1,1 - 1,8
 (m, 6H), 0,90 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H),

Masse (m/e) : 564

Exemple 4

10 Ether de 3,7,11,15,19,23-hexaméthyl-6,10,14,18,22-tétracosapentaényle et de méthyle

On dissout 4 g de 3,7,11,15,19,23-hexaméthyl-6,10,14,18, 22-tétracosapentaénol dans 20 ml de pyridine et on ajoute 10g de chlorure de p-toluènesulfonyl. On agite la solution à la température ordinaire pendant 2 heures. On ajoute 20 g d'eau
 15 glacée et on agite la solution pendant 30 minutes. On extrait ensuite en utilisant 100 ml d'hexane normal. On lave successivement l'extrait avec de l'acide chlorhydrique 1 N puis de l'eau, on sèche et on concentre. On dissout le concentré dans 20 ml de dioxanne. On ajoute 10 ml de méthylate de sodium (so-
 20 lution à 28 % dans le méthanol) et on agite la solution en la portant à reflux pendant 4 heures. On refroidit la solution réactionnelle avec de la glace et on ajoute 50 ml d'acide chlorhydrique 6 N. On extrait ensuite avec 200 ml d'hexane normal. On lave la couche organique avec de l'eau, on sèche et on con-
 25 centre. On purifie le concentré par chromatographie sur une colonne de gel de silice pour obtenir 3 g de l'oxyde de 3,7,11, 15,23-hexaméthyl-6,10,14,18,22-tétracosapentaényle et de méthyle désiré sous forme d'une huile incolore.

Les propriétés physico-chimiques sont les suivantes :

30 Analyse élémentaire: pour $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}$

	C	H
Théorique (%) :	84,09	12,29
Trouvée (%) :	84,09	12,30

Spectre d'absorption infrarouge (nujol) : $\sqrt{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:
 2 930, 2 830, 1 650, 1 450, 1 380.

Spectre de RMN : δ (CDCl₃)

5,08 (m, 5H), 3,37 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H),
1,8 - 2,2 (m, 18H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 15H),
1,1 - 1,8 (m, 5H), 0,90 (d, J = 7 Hz, 3H).

5 Masse (m/e) : 442

Exemple 5

Acétate de 3,7,11,15,19,23,27-heptaméthyl-6,10,14,18,22,26-octacosahexaényle

On dissout 3,5 g de 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27-heptaméthyl-6,10,14,18,22,26-octacosahexaénol dans 20 ml de pyridine et on ajoute 10 ml d'anhydride acétique. Après addition de 20 g d'eau glacée, on agite la solution pendant 1 heure puis on extrait avec 100 ml d'hexane normal. On lave l'extrait avec de l'acide chlorhydrique 1 N puis avec de l'eau, on sèche et on concentre. On purifie le concentré par chromatographie sur une colonne de gel de silice pour obtenir 3 g de l'acétate de 3,7, 11,15,19,23,27-heptaméthyl-6,10,14,18,22,26-octacosahexaényle désiré sous forme d'une huile incolore.

Les propriétés physico-chimiques sont les suivantes :

20 Analyse élémentaire : pour C₃₇H₆₂O

	C	H
Théorique (%) :	82,46	11,60
Trouvée (%) :	82,45	11,60

Spectre d'absorption infrarouge (nujol) : δ max cm⁻¹ :

25 2 930, 1 735, 1 650, 1 450, 1 380.

Spectre de RMN : δ (CDCl₃)

5,07 (m, 6H), 4,08 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H),
1,8 - 2,2 (m, 22H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 18H),
1,1 - 1,8 (m, 5H), 0,90 (d, J = 7 Hz, 3H).

30 Masse (m/e) : 538

Exemple 6

Benzoate de 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaheptaényl

On dissout 3,2 g de 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-6,

10,14,18,22,26,30-dotriacontaheptanol dans 20 ml de pyridine et on ajoute 5 g de chlorure de benzoyle. On agite la solution à température ordinaire pendant 2 heures. On ajoute 20g d'eau glacée et on agite la solution pendant 30 minutes. On extrait ensuite avec 100 ml d'hexane normal. On lave l'extrait avec de l'acide chlorhydrique 1 N puis avec de l'eau, on sèche et on concentre. On purifie le concentré par chromatographie sur une colonne de gel de silice pour obtenir 2,7 g du benzoate de 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaheptaényle désiré sous forme d'un produit cireux blanc.

Analyse élémentaire : pour $C_{47}H_{72}O_2$

	C	H
Théorique (%) :	84,37	10,85
Trouvée (%) :	84,38	10,83

15 Spectre d'absorption infrarouge (nujol) : $\sqrt{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:
3 030, 2 930, 1 720, 1 650, 1 450, 1 380.

Spectre de RMN : $\int (CDCl_3)$

7,20 - 8,15 (m, 5H), 5,07 (m, 7H), 4,36 (t, J = 7 Hz, 2H),
1,8 - 2,2 (m, 26H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 21H), 1,1 -
20 1,8 (m, 5H), 0,90 (d, J = 7 Hz, 3H).

Masse (m/e) : 668

Les effets des composés de l'invention vont maintenant être décrits de façon détaillée dans les exemples expérimentaux qui suivent.

25 Exemples expérimentaux

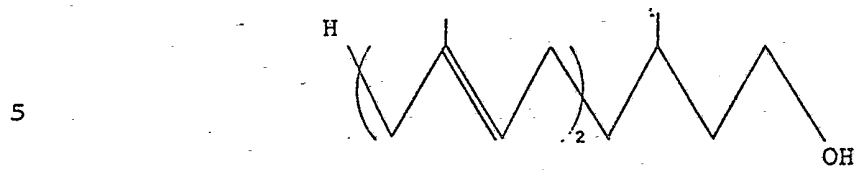
1. Effet phylactique

(1) Méthode expérimentale

On administre les composés échantillons suivants par voie intramusculaire à des souris mâles slc : ICR (de 6 à 7 semaines pesant 22 à 30 g) en les quantités indiquées dans le tableau 1. Après 24 heures, on inocule par voie sous-cutanée des Escherichia coli d'origine clinique à raison de $2,8 \times 10^8$ souris. On détermine le taux de survie à partir du nombre de survivants au 7^{ème} jour après l'infection.

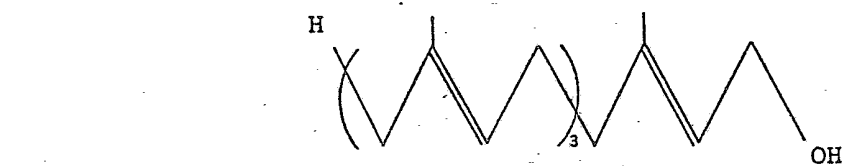
(2) Composés échantillons

Composé A :



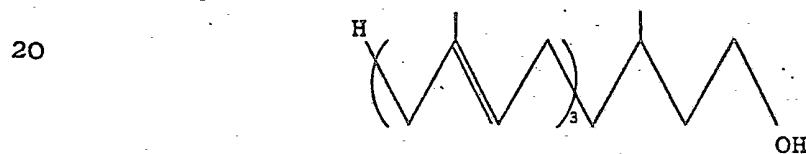
3,7,11-triméthyl-6,10-dodécadiène 1-ol

Composé B :



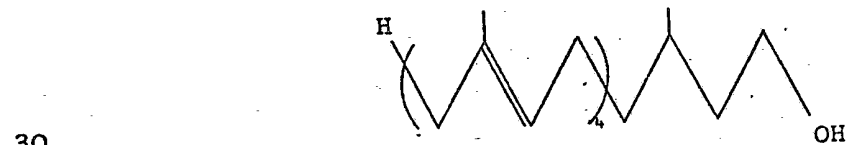
3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraène 1-ol

Composé C :



3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriène 1-ol

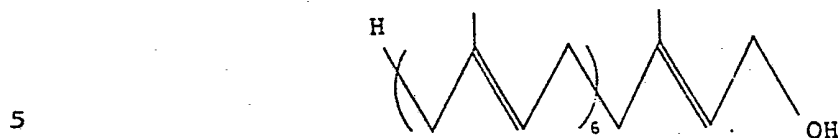
Composé D :



3,7,11,15,19-pentaméthyl-6,10,14,18-éicosatétraène 1-ol

35

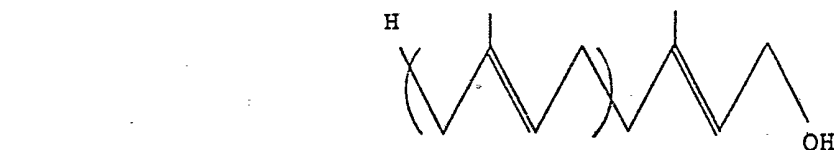
Composé E :



3,7,11,15,19,23,27-heptaméthyl-2,6,10,14,18,22,26-
octacosaeptaène-1-ol

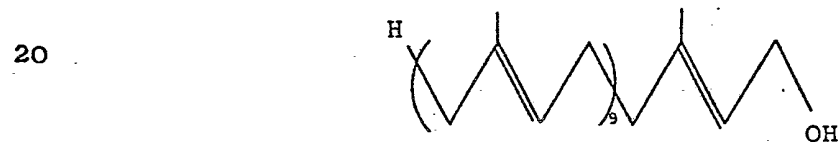
10

Composé F :



3,7-diméthyl-2,6-octadiène-1-ol

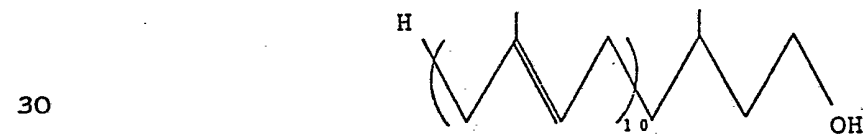
Composé G :



25

3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-décaméthyl-2,6,10,14,18,
22,26,30,34,38-tétracontadécaène-1-ol

Composé H :

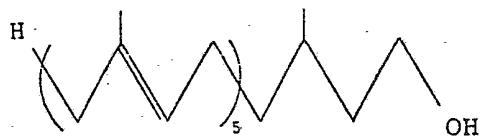


35

3,7,11,15,19,23,27,31,35,39,43-undécaméthyl-6,10,14,18,
22,26,30,34,38,42-tétratétracontadécaène-1-ol

Composé I :

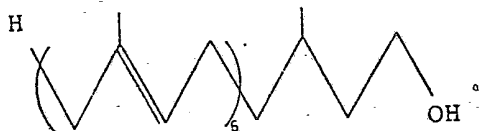
5



3,7,11,15,19,23-hexaméthyl-6,10,14,18,22-tétracosapentaène-1-ol

10

Composé J :

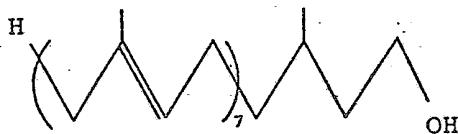


15

3,7,11,15,19,23,27-heptaméthyl-6,10,14,18,22,26-octacosahexaène-1-ol

Composé K :

20



25

3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaheptaène-1-ol

Composé témoin : MDP (AcMur-L-Ala-D-Glu)

(3) Résultats

Les résultats sont illustrés dans le tableau 1.

TABLEAU 1

5	Composé échantillon	Dose	Taux de survie après une semaine, nombre de survivants/nombre de sujets
	Composé A	100mg/kg	6/10 - 60 (%)
	Composé B	100mg/kg	6/10 - 60 (%)
10	Composé C	100mg/kg	7/10 - 70 (%)
	Composé D	100mg/kg	6/10 - 60 (%)
	Composé E	50mg/kg	9/10 - 90 (%)
		100mg/kg	10/10 - 100 (%)
	Composé F	100mg/kg	3/10 - 30 (%)
15	Composé G	100mg/kg	10/10 - 100 (%)
	Composé H	100mg/kg	7/10 - 70 (%)
	Composé I	100mg/kg	9/10 - 90 (%)
	Composé J	50mg/kg	6/10 - 60 (%)
		100mg/kg	10/10 - 100 (%)
20	Composé K	50mg/kg	5/10 - 50 (%)
		100mg/kg	9/10 - 90 (%)
	blanc (non traité)		1/80 - 1,25 (%)
	Composé témoin (MDP)	3,5mg/kg	4/10 - 40 (%)

25 2. Effet d'accroissement de la phagocytose des macrophages(1) Méthode et résultats expérimentaux

On administre par voie intramusculaire chaque composé échantillon à des souris slc : ICR (âgées de 8 semaines et pesant 22 à 30 g) à la dose de 100 mg/kg. Après 24 heures, on effectue le test de l'élimination du carbone pour mesurer l'effet d'accroissement de la phagocytose des macrophages. On effectue le test d'élimination du carbone selon la méthode décrite par G. Biozzi, B. Benacerraf et B.N. Halpern dans Brit. J. Exp. Path., 24, 441-457.

35 Les résultats figurent dans le tableau 2.

Dans le tableau 2, les variations de la phagocytose représentent une valeur relative par rapport au temps de demi-élimination du blanc auquel on attribue la valeur 100.

TABLEAU 2

	Composé échantillon	Nombre d'animaux	Temps de $\frac{1}{2}$ élimination (min.s)	Variations de la phagocytose (%)
5	Blanc (non traité)	48	8:01	100
	Composé A	4	5:34	70
10	Composé D	4	5:30	69
	Composé E	4	5:18	66
	Composé G	3	6:43	84
	Composé I	4	5:20	67
	Composé J	4	5:15	65
15	Composé K	4	3:25	43

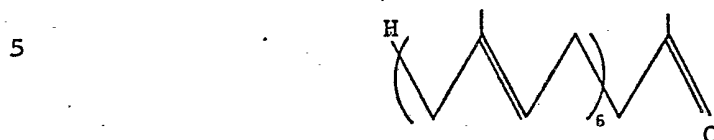
Dans le tableau 2, lorsque la phagocytose est accrue, le temps de demi-élimination s'abaisse. Cependant, à 20 % ou plus, c'est-à-dire lorsque la valeur numérique est inférieure à 80, la phagocytose est fortement accrue. Par conséquent, 20 parmi les composés de l'invention, les composés A, D, E, I, J et K ont de façon évidente un effet extrêmement important d'accroissement de la phagocytose.

Il ressort de façon évidente des exemples expérimentaux décrits ci-dessus que les composés de l'invention normalisent 25 la fonction immunologique et accroissent la résistance à l'infection.

Les composés répondant à la formule [XIII] ont été examinés comme décrit ci-dessus.

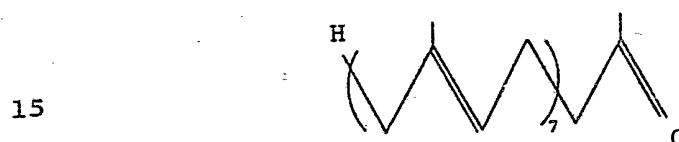
Composés échantillons

Composé L :



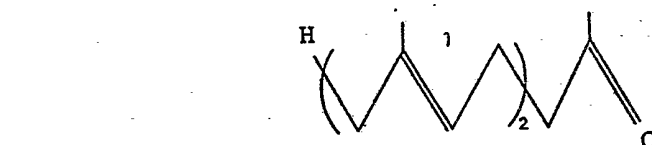
10 6,10,14,18,22,26-hexaméthyl-5,9,13,17,21,25-heptacosahexaène-2-one

Composé M :



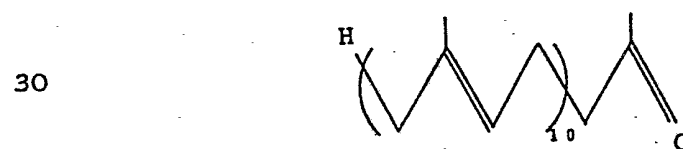
20 6,10,14,18,22,26,30-heptaméthyl-5,9,13,17,21,25,29-hentriacontaheptaène-2-one

Composé N :



30 6,10-diméthyl-5,9-undécadiène-2-one

Composé O :

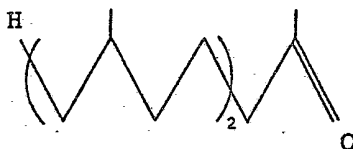


6,10,14,18,22,26,30,34,38,42-décaméthyl-5,9,13,17,21,25,29,33,37,41-tritétracontadécaène-2-one

27

Composé P :

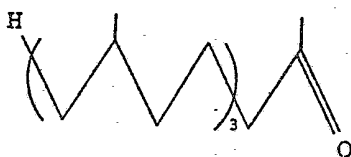
5



6,10-diméthylundécane-2-one

Composé Q :

10



15

6,10,14-triméthylpentadécane-2-one

Composé R :

20



25

6,10,14,18,22,26,30,34,38,42-décaméthyltritétracontane-2-one

Composé témoin : MDP (AcMur-L-Ala-D-Glu)

Résultats expérimentaux

Les résultats sont illustrés dans le tableau 3.

30

TABLEAU 3

Composé échantillon	Dose	Taux de survie après une semaine, nombre de survivants/ nombre de sujets	
5	Composé L	50 mg	4/10 - 40 (%)
		100 mg	9/10 - 90 (%)
	Composé M	100 mg	8/10 - 80 (%)
	Composé N	100 mg	4/10 - 40 (%)
	Composé O	100 mg	4/10 - 40 (%)
10	Composé P	100 mg	8/10 - 80 (%)
	Composé Q	100 mg	10/10 - 100 (%)
	Composé R	100 mg	3/10 - 30 (%)
	Blanc (non traité)		1/80 - 1,25(%)
	Composé témoin (NDP)	3,5 mg/kg	4/10 - 40 (%)

15

TABLEAU 4

Composé échantillon	Nombre d'animaux	Temps de $\frac{1}{2}$ élimination (min:s)	Variations de la phagocytose (%)	
20	Composé L	4	6:00	75
	Composé M	4	7:00	87
	Blanc (non traité)	48	8:01	100

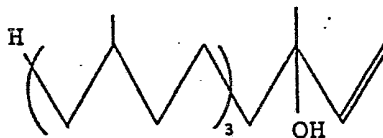
Comme on le voit, les composés L et M, qui sont des composés typiques de l'invention, ont un effet extrêmement important d'accroissement de la phagocytose.

Les composés S, T, U et V suivants ont été examinés comme précédemment décrit.

Composé échantillon

Composé S :

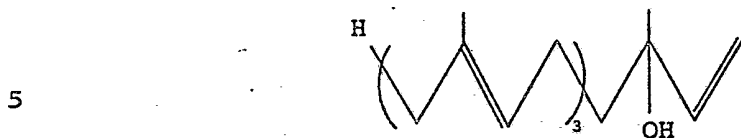
30



35

3,7,11,15-tétraméthylhexadéca-1-ène-3-ol.

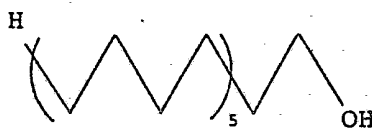
Composé T :



3,7,11,15-tétraméthyl-1,6,10,14-hexadecatétraène-3-ol

Composé U :

10

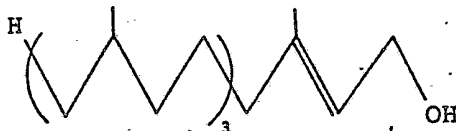


15

docosanol

Composé V :

20



phytol

25 Composé témoin : MDP (AcMur-L-Ala-D-Glu)

Résultats expérimentaux

Les résultats sont illustrés dans le tableau 5.

TABLEAU 5

	Composé échantillon	Dose	Taux de survie après une semaine, nombre de survivants/ nombre de sujets
5	Composé S	100 mg/kg	10/10 - 100 (%)
	Composé T	100 mg/kg	10/10 - 100 (%)
	Composé U	100 mg/kg	3/10 - 30 (%)
	Composé V	100 mg/kg	10/10 - 100 (%)
	Blanc (non traité)		1/80 - 1,25 (%)
10	Composé témoin (MDP)	3,5 mg/kg	4/10 - 40 (%)

TABLEAU 6

	Composé échantillon	Nombre d'animaux	Temps de $\frac{1}{2}$ élimination (min:s)	Variations de la phagocytose (%)
15	Blanc (non traité)	48	8 : 01	100
	Composé T	3	7 : 41	96
	Composé V	4	5 : 48	72

20 Dans le tableau 6, lorsque la phagocytose est accrue, les temps de demi-élimination diminuent. Cependant, à 20 % ou plus, c'est-à-dire lorsque la valeur numérique est inférieure à 80, la phagocytose est fortement accrue. Par conséquent, parmi les composés de l'invention, le composé V a un

25 effet particulièrement important d'accroissement de la phagocytose.

Les composés de l'invention ont une toxicité extrêmement faible et une innocuité extrêmement élevée et on peut les administrer de façon continue pendant une période prolongée.

30 Dans ce sens également, les composés de l'invention sont très utiles.

Lorsqu'on administre les composés (A à K) décrits ci-dessus par voie perorale à des rats SD (pesant environ 200 g) à la dose de 500 mg/kg, on n'observe aucune mortalité des sujets ni aucune réaction secondaire.

5 La posologie des composés de l'invention, lorsqu'on les emploie comme agents prophylactiques et thérapeutiques contre les maladies de l'homme provoquées par un déficit immunitaire ou comme agents phylactiques contre les maladies infectieuses humaines, varie beaucoup selon la nature et le degré de la
10 maladie et la nature des composés et n'a pas de limitation particulière. Cependant, de façon générale, on administre par voie perorale ou parentérale environ 10 à 4 000 mg, de préférence 50 à 500 mg par jour à l'adulte. Lorsque le composé est administré comme agent phylactique contre les maladies infec-
15 tieuses, on peut bien sûr le combiner à des antibiotiques. Des exemples de formes d'administration sont les poudres, les particules fines, les granules, les comprimés, les capsules, les présentations injectables et autres. On prépare les composés de façon habituelle en associant le composé actif à un support
20 ordinaire.

Pour préparer les présentations solides perorales, par exemple, on ajoute à l'agent principal un excipient et, s'il est nécessaire, un liant, un agent de désintégration, un lubrifiant, un colorant, un agent d'aromatisation et similaires
25 puis on façonne le mélange sous forme de comprimés, de comprimés enrobés, de granules, de poudres, de capsules et similaires de façon habituelle.

Des exemples d'excipients sont le lactose, l'amidon de maïs, le sucre raffiné, le glucose, le sorbitol, la cellulose
30 cristalline et similaires. Des exemples de liants sont l'alcool polyvinylique, l'éther polyvinylique, l'éthylcellulose, la méthylcellulose, la gomme arabique, la gomme adragante, la gélatine, la gomme-laque, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylamidon, la polyvinylpyrrolidone et similaires. Des exem-
35 ples d'agents de désintégration sont l'amidon, la gélose, la

poudre de gélatine, la cellulose cristalline, le carbonate de calcium, l'hydrogénocarbonate de sodium, le citrate de calcium, la dextrine, la pectine et similaires. Des exemples de lubrifiants sont le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylèneglycol, la silice, les huiles végétales durcies et similaires. Des exemples de colorants sont ceux dont l'emploi avec les médicaments est autorisé. Des exemples d'agents d'aromatisation sont la poudre de cacao, le menthol, une poudre aromatique, l'essence de menthe poivrée, le bornéol, la poudre d'écorce de cannelle et similaires. On peut appliquer de façon appropriée à ces comprimés et granules des revêtements de sucre, de gélatine ou similaires.

Pour préparer une forme injectable, on ajoute à l'agent principal, lorsque cela est nécessaire, un agent d'ajustement du pH, un tampon, un stabilisant, un conservateur, un solubilisant et similaires et on prépare de façon habituelle des formes convenant à l'injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Les médicaments de l'invention peuvent également être administrés au bétail et aux volailles par voie perorale ou parentérale. On effectue généralement l'administration perorale par addition du médicament aux aliments. L'administration parentérale peut être effectuée par préparation d'une forme injectable de façon habituelle puis administration de cette forme par voie parentérale, intramusculaire ou intraveineuse.

Les exemples suivants illustrent des préparations qui emploient le 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-2,6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaène-1-ol (appelé ci-après "agent principal") qui est un des composés de l'invention.

30 Exemple de préparation 1 (capsules)

Agent principal	5 g
Cellulose microcristalline	80 g
Amidon de maïs	20 g
Lactose	22 g
35 Polyvinylpyrrolidone	3 g
Total	<u>130 g</u>

On granule les composants de façon habituelle et on en garnit 1 000 capsules de gélatine dure. Chaque capsule contient 5 mg du médicament principal.

Exemple de préparation 2 (poudre)

5	Médicament principal	50 g
	Cellulose microcristalline	400 g
	Amidon de maïs	<u>550 g</u>
	Total	1 000 g

On dissout tout d'abord l'agent principal dans l'acéto-
 10 ne puis on adsorbe avec la cellulose microcristalline et on sèche. On mélange ensuite avec l'amidon de maïs et on prépare sous forme d'une poudre correspondant à une dilution au 1/20.

Exemple de préparation 3 (comprimés)

	Agent principal	5 g
15	Amidon de maïs	10 g
	Lactose	20 g
	Carboxyméthylcellulose calcique	10 g
	Cellulose microcristalline	40 g
	Polyvinylpyrrolidone	5 g
20	Talc	<u>10 g</u>
	Total	100 g

On dissout tout d'abord l'agent principal dans l'acé-
 tone puis on adsorbe avec la cellulose microcristalline et on
 25 sèche. On mélange ensuite avec l'amidon de maïs, le lactose et la carboxyméthylcellulose calcique et on ajoute comme liant une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone. On granule ensuite de façon habituelle la solution mélangée. On ajoute du talc comme lubrifiant puis on mélange et on prépare des comprimés de 100 mg. Un comprimé contient 5 mg de l'agent princi-
 30 pal.

Exemple de préparation 4 (forme injectable)

	Agent principal	10 g
	Nikkol HCO-60 (produit de Nikko Chemical Co.)	37 g

	Huile de sésame	2 g
	Chlorure de sodium	9 g
	Propylèneglycol	40 g
	Tampon phosphate (0,1 M, pH 6,0)	100 ml
5	Eau distillée q.s.p.	1 000 ml

On mélange et on dissout à chaud à environ 80 °C l'agent principal, le Nikkol HCO-60, l'huile de sésame et la moitié du propylèneglycol. On chauffe à environ 80 °C le tampon phosphate et l'eau distillée dans laquelle on a préalablement dissous le chlorure de sodium et le propylèneglycol et on les ajoute à la solution décrite ci-dessus pour préparer 1 000 ml d'une solution aqueuse. On fractionne la solution aqueuse obtenue dans des ampoules de 2 ml. Après scellage à chaud, on stérilise les ampoules par la chaleur.

15 Une ampoule contient 20 mg de l'agent principal.

Les exemples suivants illustrent des préparations employant le 3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyl-6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaheptaène-1-ol (appelé ci-après "agent principal") qui est un des composés de l'invention.

20 Exemple de préparation 5 (capsules)

	Agent principal	5 g
	Cellulose microcristalline	80 g
	Amidon de maïs	20 g
	Lactose	22 g
25	Polyvinylpyrrolidone	<u>3 g</u>
	Total	130 g

On granule les composants de façon habituelle et on en garnit 1 000 capsules de gélatine dure. Une capsule contient 5 mg du médicament principal.

30 Exemple de préparation 6 (poudre)

	Médicament principal	50 g
	Cellulose microcristalline	400 g
	Amidon de maïs	<u>550 g</u>
	Total	1 000 g

On dissout tout d'abord l'agent principal dans l'acétone puis on adsorbe avec la cellulose microcristalline puis on sèche. On mélange ensuite avec l'amidon de maïs et on prépare sous forme d'une poudre correspondant à une dilution du 1/20.

5 Exemple de préparation 7 (comprimés)

	Agent principal	5 g
	Amidon de maïs	10 g
	Lactose	20 g
	Carboxyméthylcellulose calcique	10 g
10	Cellulose microcristalline	40 g
	Polyvinylpyrrolidone	5 g
	Talc	<u>10 g</u>
		100 g

On dissout tout d'abord l'agent principal dans l'acétone puis on adsorbe avec la cellulose microcristalline et on sèche. On mélange ensuite avec l'amidon de maïs, le lactose et la carboxyméthylcellulose calcique et on ajoute comme liant une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone. On granule ensuite la solution mélangée de façon habituelle. Après addition du talc comme lubrifiant et mélange, on façonne en comprimés de 100 mg. Un comprimé contient 5 mg de l'agent principal.

Exemple de préparation 8 (forme injectable)

	Agent principal	10 g
25	Nikkol HCO-60 (produit de Nikko Chemical Co.)	37 g
	Huile de sésame	2 g
	Chlorure de sodium	9 g
	Propylèneglycol	40 g
30	Tampon acide phosphorique (0,1 M, pH 6,0)	<u>100 ml</u>
	Eau distillée	
	Total	1 000 ml

On mélange l'agent principal, le Nikkol HCO-60, l'huile de sésame et la moitié du propylèneglycol et on dissout à chaud à environ 80 °C. On chauffe à environ 80 °C le tampon

phosphate et l'eau distillée dans laquelle on a préalablement dissous le chlorure de sodium et le propylèneglycol et on ajoute le mélange à la solution décrite ci-dessus pour préparer 1 000 ml d'une solution aqueuse. On répartit la solution aqueuse obtenue dans des ampoules de 2 ml. Après scellage à

5 chaud, on stérilise les ampoules par la chaleur.

Une ampoule contient 20 mg de l'agent principal.

Des préparations employant la 6,10,14,18,22,26-hexaméthyl-5,9,13,17,21,25-heptacosahexaène-2-one (appelée ci-après

10 "agent principal") figurent ci-après.

Exemple de préparation 9 (capsules)

	Agent principal	5 g
	Cellulose microcristalline	80 g
	Amidon de maïs	20 g
15	Lactose	22 g
	Polyvinylpyrrolidone	<u>3 g</u>
	Total	130 g

Après granulation de façon habituelle, on introduit ces composants dans 1 000 capsules de gélatine dure. Chaque capsule contient 5 mg de l'agent principal.

20

Exemple de préparation 10 (poudre)

	Agent principal	50 g
	Cellulose microcristalline	400 g
	Amidon de maïs	<u>550 g</u>
25	Total	1 000 g

On dissout tout d'abord l'agent principal dans l'acétone puis on adsorbe avec la cellulose microcristalline et on sèche.

On mélange la matière séchée avec l'amidon de maïs et on prépare le mélange de façon habituelle sous forme d'une poudre correspondant à une dilution au 1/20 de l'agent principal.

30

Exemple de préparation 11 (comprimés)

	Agent principal	5 g
	Amidon de maïs	10 g
	Lactose	20 g
5	Carboxyméthylcellulose calcique	10 g
	Cellulose microcristalline	40 g
	Polyvinylpyrrolidone	5 g
	Talc	10 g
	Total	100 g

- 10 On dissout tout d'abord l'agent principal dans l'acétone puis on adsorbe avec la cellulose microcristalline et on sèche. On ajoute ensuite l'amidon de maïs, le lactose et la carboxyméthylcellulose calcique et on mélange avec la matière sèche. Après addition d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone
- 15 comme liant, on granule le mélange de façon habituelle. Après addition du talc comme lubrifiant, on prépare des comprimés de 100 mg. Chaque comprimé contient 5 mg de l'agent principal.

Exemple de préparation 12 (forme injectable)

	Agent principal	10 g
20	Nikkol HCO-60 (produit de Nikko Chemical Co.)	37 g
	Huile de sésame	2 g
	Chlorure de sodium	9 g
	Propylèneglycol	40 g
25	Tampon phosphate (0,1 M, pH 6,0)	100 ml
	Eau distillée q.s.p.	1 000 ml

- On mélange l'agent principal, le Nikkol HCO-60, l'huile de sésame et la moitié du propylèneglycol et on dissout à chaud à environ 80 °C. On chauffe à environ 80 °C le tampon
- 30 phosphate et l'eau distillée dans laquelle on a préalablement dissous le chlorure de sodium et le propylèneglycol et on ajoute le mélange à la solution décrite ci-dessus pour préparer 1 000 ml d'une solution aqueuse. On répartit la solution aqueuse
- obtenue dans des ampoules de 2 ml. Après scellage à chaud, on
- 35 stérilise les ampoules par la chaleur.

Une ampoule contient 20 mg de l'agent principal.

REVENDICATION

Composition pharmaceutique comprenant à titre de principe actif le 3,7,11,15-tétraméthyl-1,6,10,14-hexadécatétraène-3-ol.