



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 884.754

Classif. Internat.: C 07 C/A 61K

Mis en lecture le: 13-02-1981

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 13 août 1978 à 15 h. 20**au* greffe du Gouvernement provincial d'Anvers;**ARRÊTE :**

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : EISAI CO., LTD.,
6-10, Koishikawa 4 chome, Bunkyo-ku, Tokyo (Japon),

repr. par Mr. M. Bockstael à Anvers,

un brevet d'invention pour: Amides d'acides polyprénylcarboxyliques

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées au Japon le 14 août 1979, n° 102747/79 et le
28 août 1979, n° 108668/79

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 13 février 1981

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET BELGE

formulée par

Société dite : EISAI CO., LTD.

pour

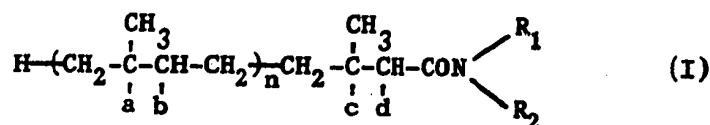
"Amides d'acides polyprénylcarboxyliques"

comme

BREVET D'INVENTION

Priorité des deux demandes de brevet déposées au Japon,
respectivement le 14 août 1979 sous le n° 102747/79 et
le 28 août 1979 sous le n° 108668/79, toutes deux au nom
de la Société susdite.

La présente invention concerne des amides d'acides polyprénylcarboxyliques répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle n est un nombre entier compris entre 1 et 4, a et b représentent des atomes d'hydrogène ou une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels a et b sont reliés, c et d représentent des atomes d'hydrogène ou une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels c et d sont reliés, tandis que R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle pouvant être substitué ou un groupe aralkyle pouvant être substitué, ou encore R₁ et R₂ forment, ensemble avec l'atome d'azote adjacent, un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal pouvant contenir d'autres hétéro-atomes ou pouvant être substitué ; l'invention concerne également un procédé de préparation de ces amides d'acides polyprénylcarboxyliques, ainsi qu'une composition pharmaceutique comprenant ces amides d'acides polyprénylcarboxyliques en vue de traiter le dysfonctionnement du foie.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur tel qu'un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe isopropyle, un groupe n-propyle, un groupe

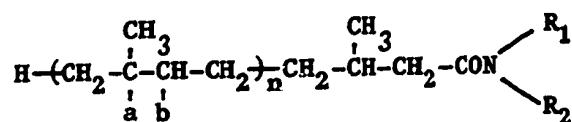
t-butyle ou un groupe n-butyle, un groupe phényle ou un groupe aralkyle tel qu'un groupe benzyle ou un groupe phényléthyle. Ces groupes phényle et aralkyle peuvent être substitués dans le noyau par un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy, un groupe méthylène-dioxy ou un atome d'halogène. De plus, $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ peut former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal.

Comme noyau hétérocyclique de ce type, on peut mentionner un groupe morpholino, un groupe 1-pyrrolidinyle, un groupe pipéridino et un groupe 1-pipérazinyle. Ces noyaux hétérocycliques peuvent être substitués par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy, un groupe hydroxyalkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe alcoxyphényle, un groupe hydroxy, un groupe formyle ou un atome d'halogène.

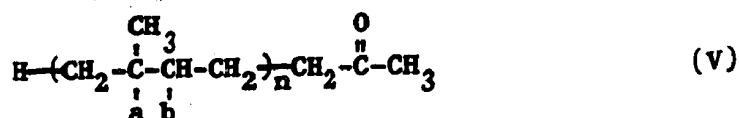
Les composés de la présente invention peuvent être préparés par les procédés décrits ci-après.

Procédé A

On prépare un composé répondant à la formule générale (I-1) :

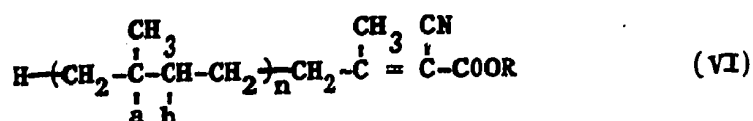


dans laquelle n, a, b, R_1 et R_2 ont les mêmes significations que celles définies ci-dessus, par un procédé comprenant les étapes consistant à : (a) faire réagir un composé répondant à la formule générale (V) :



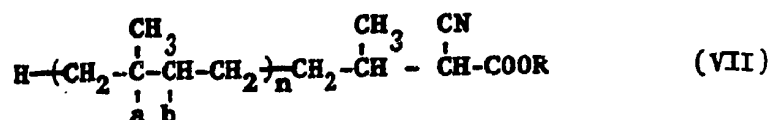
dans laquelle n, a et b ont les significations définies ci-dessus,

avec un ester alkylique inférieur de l'acide cyanacétique, en présence d'une base, pour former un composé répondant à la formule générale (VI) :



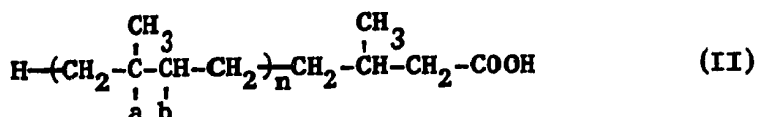
dans laquelle n, a et b ont les significations définies ci-dessus, tandis que R représente un groupe alkyle inférieur.

(b) réduire le composé répondant à la formule générale (VI) pour obtenir un composé répondant à la formule générale (VII) :



dans laquelle n, a et b ont les significations définies ci-dessus,

(c) soumettre le composé répondant à la formule générale (VII) à une décarboxylation en présence d'une base telle que l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium ou le complexe de pyridine-cuivre, puis hydrolyser le composé décarboxylé pour former un composé répondant à la formule générale (II) :



dans laquelle n, a et b ont les significations définies ci-dessus,

et (d) faire réagir le composé répondant à la formule générale (II) ou un de ses dérivés réactifs, avec un composé répondant à la formule générale (III) :



dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus.

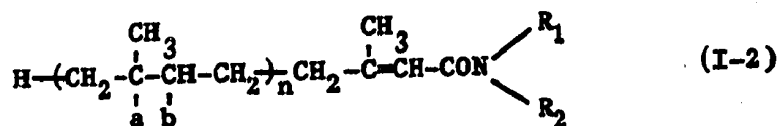
La réaction de synthèse d'amide de l'étape (d) peut être effectuée conformément à un procédé classique. Lorsqu'on utilise l'acide carboxylique de formule générale (II), il est préférable d'effectuer la réaction en présence d'un agent de condensation déshydratant tel que le N,N'-dicyclocarbodiimide, le N,N'-diéthylcarbodiimide, un ester trialkylique de l'acide phosphoreux, un ester éthylique de l'acide polyphosphorique, l'oxychlorure de phosphore, le chlorure d'oxazolyne ou le chlorure de tosyle. Lorsqu'on utilise un dérivé réactif du composé de formule générale (II) comme dérivé réactionnel dans lequel le groupe carboxy est modifié, on emploie, par exemple, des halogénures d'acides tels qu'un chlorure d'acide et un bromure d'acide, des anhydrides d'acides correspondants, des anhydrides d'acides mixtes avec des acides carboxyliques tels que l'ester d'acide chlorocarbonique, l'acide triméthylacétique, l'acide thioacétique et l'acide diphenylacétique, des esters

actifs avec la 2-mercaptopyridine, le cyanométhanol, le p-nitrophénol, le 2,4-dinitrophénol et le pentachlorophénol, des amides d'acides actifs avec la N-acylsaccharine et le N-acylsulfonamide, de même que des azides d'acides. Cette réaction de synthèse d'amide peut être effectuée dans un solvant, par exemple, un éther tel que l'éther diéthylique, le tétrahydrofuranne ou le dioxanne, un hydrocarbure halogéné tel que le dichlorométhane ou le chloroforme, ou encore un hydrocarbure aromatique tel que le benzène ou le toluène, en présence ou en absence d'un réactif basique tel que la triéthylamine ou la pyridine.

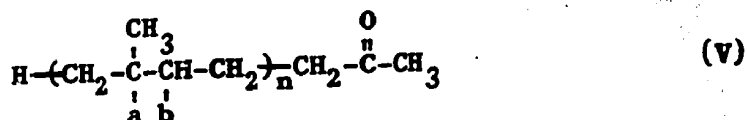
Lors de l'étape (d), si le composé de formule générale (III) contient un autre groupe fonctionnel capable de réagir avec le composé de formule générale (II), on peut obtenir le composé recherché en faisant réagir un composé de formule (III) dans lequel cet autre groupe est protégé par un groupe protecteur, avec le composé de formule générale (II), puis en isolant le groupe protecteur du composé obtenu. Par exemple, dans le cas de la pipérazine, on fait réagir la N-formylpipérazine pour effectuer une amidation, après quoi on procède à une déformylation.

Procédé B

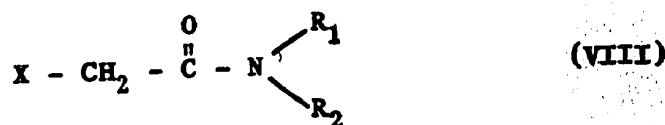
On peut obtenir un composé suivant la présente invention répondant à la formule générale (I-2) :



dans laquelle a, b, R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus,
en faisant réagir un composé répondant à la formule générale (V) :

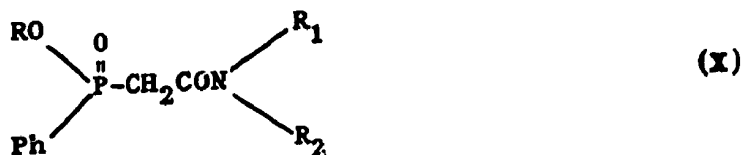
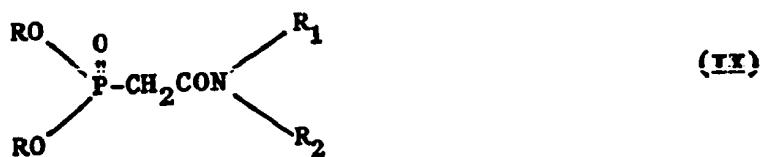


dans laquelle n, a et b ont les significations définies ci-dessus, avec un réactif de Wittig dérivant d'un composé répondant à la formule générale (VIII) :

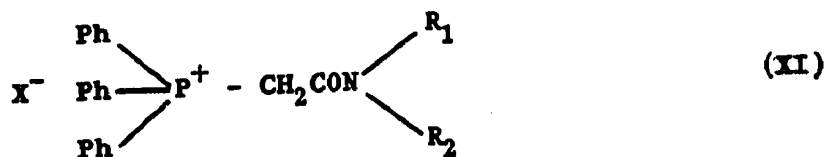


dans laquelle X représente un atome d'halogène, tandis que R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus.

Parmi les réactifs de Wittig dérivant d'un composé de formule générale (VIII), on peut mentionner les composés répondant aux formules générales (IX), (X) et (XI) ci-après, que l'on obtient en faisant réagir le composé de formule générale (VIII) avec un phosphite de trialkyle, une phényldialcoxyphosphine et une triphénylphosphine respectivement :



et



dans laquelle R représente un groupe alkyle, Ph représente un groupe phényle, tandis que R_1 , R_2 et X ont les significations définies ci-dessus.

On peut préparer ces réactifs de Wittig conformément aux procédés classiques, par exemple, le procédé de Wadworth et al. (voir "J. Am. Chem. Soc.", 83, page 1733 (1961)), le procédé de Greenwald et al. (voir "J. Org. Chem.", 28, page 1128 (1963)), de même que le procédé de Horner et al. (voir "Ber.", 95, page 581 (1962)).

On peut effectuer la réaction du réactif de Wittig avec le composé de formule générale (V) conformément à une méthode réactionnelle classique de Wittig, par exemple, les procédés décrits dans les références précitées de la littérature.

On effectue habituellement la réaction en présence d'un réactif basique tel que le butyl-lithium, l'amidure de sodium, l'hydruure de sodium, le méthylate de sodium, le t-butoxyde de potassium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium ou la triéthylamine. Comme solvant, on utilise le benzène, le xylène, le n-hexane, l'éther de pétrole, l'éther isopropylique, le dioxanne, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle, le diméthylformamide ou analogues.

On peut obtenir le composé de formule générale (VIII) en faisant réagir un composé répondant à la formule générale (III) :



dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations définies ci-dessus,

avec un halogénure d'haloacétyle dans un solvant tel que la pyridine ou la triéthylamine.

Si le composé de formule générale (III) contient un autre groupe fonctionnel capable de réagir avec l'halogénure d'haloacétyle, on fait réagir un composé de formule (III) dans lequel cet autre groupe fonctionnel est protégé par un groupe protecteur, avec l'halogénure d'haloacétyle pour former un réactif de Wittig et, après la réaction de Wittig, on isole le groupe protecteur et ainsi, on peut obtenir le composé recherché. Par exemple, lorsque le composé de formule générale (XII) est la pipérazine, on utilise la 1-formylpipérazine et enfin, on isole le groupe formyle.

Procédé C

On réduit le composé de formule générale (I-2) préparé conformément au procédé B ci-dessus et ainsi, on peut obtenir un composé de formule générale (I-1).

Si l'on effectue cette réaction de réduction par voie catalytique, toutes les liaisons doubles de la chaîne isoprène du composé de formule générale (I-2) sont réduites. Lorsqu'on effectue la réaction de réduction en utilisant du borohydrure de sodium et un halogénure métallique, on réduit uniquement la liaison double adjacente au groupe carbonyle du composé de formule générale (I-2). Ces procédés sont choisis judicieusement en fonction du composé que l'on veut obtenir.

On effectue la réduction catalytique dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le benzène, le toluène, le dichlorométhane, l'éthanol ou le dioxane, en présence d'un catalyseur tel que le charbon palladié

ou le nickel de Raney, tout en introduisant de l'hydrogène gazeux. On effectue la réduction avec le borohydrure de sodium et un halogénure métallique dans un solvant alcoolique tel que le méthanol ou l'éthanol, en présence de borohydrure de sodium et d'un halogénure métallique tel que le chlorure de nickel, le chlorure de cobalt ou le chlorure de cuivre.

Le composé de la présente invention est un agent intéressant pour le traitement du dysfonctionnement du foie. Le foie subit des dysfonctionnements tels que l'inflammation, la dégénérescence, la dévastation, l'ancholie et le saccharométabolisme anormal, qui sont provoqués par différents facteurs tels que l'alcool, la privation de nourriture, les virus, les substances chimiques et les toxines. Les composés de la présente invention ont pour effet de modérer ou de prévenir ces dysfonctionnements.

On décrira ci-après les résultats des essais pharmacologiques effectués avec différents composés rentrant dans le cadre de la présente invention.

Composés d'essai

- 1a 4-(3,7,11-triméthylododécanoyl)morpholine (composé A) ;
- 1a 4-[(E)-3,7,11-triméthyl-6,10-dodécadiénoyl]morpholine (composé B) ;
- 1a 4-(3,7,11,15-tétraméthylhexadécanoyl)morpholine (composé C) ;
- 1a 4-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoyl]-morpholine (composé D) ;
- 1e (E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénamide (composé E) ;
- 1e (E,E)-N,N-diméthyl-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénamide (composé F) ;

- 1a 1-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatriénoyl]-
4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine (composé G) ;
- 1a 4-(3,7,11-triméthyl-2-dodécaénoyl)morpholine (composé H) ;
- 1a 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2-hexadécaénoyl)morpholine
(composé I) ;
- 1e 3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadecatétrénamide
(composé J) ;
- 1e N,N-diméthyl-3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadéca-
tétrénamide (composé K) ;
- 1a 1-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadecatétrénoyl)-
4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine (composé L) ;
- 1a 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadecatétrénoyl)-
morpholine (composé M).

Expérience I

On a examiné l'effet exercé sur le dysfonctionnement du foie (hépatite) provoqué par l'administration de D-galactosamine dans la cavité abdominale.

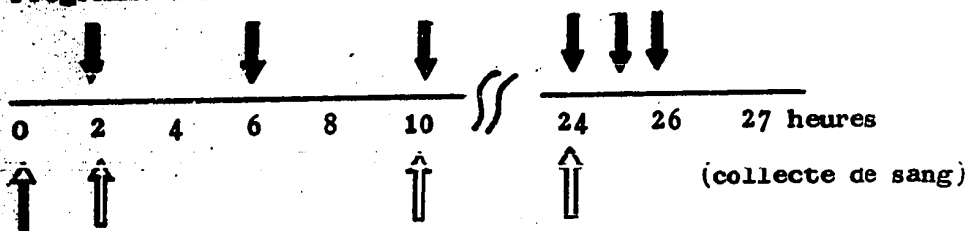
Comme animaux d'essai, on a utilisé des rats de la série SD pesant environ 250 g. On a administré du chlorhydrate de D-galactosamine (chaque fois 250 mg/kg) et le composé d'essai (chaque fois 50 mg/kg) dans la cavité abdominale conformément au programme décrit ci-après.

Au terme de l'expérience, on a recueilli le sang des animaux d'essai et on a mesuré la valeur TGO (= transaminase glutamique-oxalacétique), la valeur TGP (= transaminase glutamique-pyruvique), ainsi que la valeur en phosphatase alcaline, qui sont des indicateurs du degré de dysfonctionnement du foie.

On a mis le composé d'essai en suspension dans une solution aqueuse à 5% de gomme arabique et on l'a administré sous forme de la suspension ainsi obtenue. On a

dissous du chlorhydrate de D-galactosamine dans de l'eau distillée, on a réglé le pH de la solution à 7 avec de l'hydroxyde de potassium et l'on a administré la solution obtenue. On a administré le composé d'essai à un groupe constitué de 9 rats et, en lieu et place du composé d'essai, on a administré une solution aqueuse à 5% de gomme arabique, exempte du composé d'essai, à un groupe témoin constitué de 14 rats. A un groupe normal constitué de 9 rats, on n'a administré ni le composé d'essai, ni le chlorhydrate de D-galactosamine.

Programme d'administration :



↑↑ : administration du composé d'essai dans la cavité abdominale

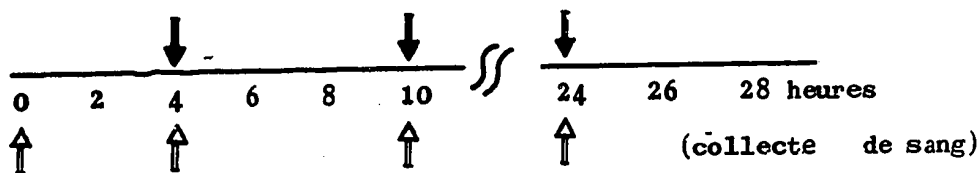
↑ : administration de chlorhydrate de D-galactosamine dans la cavité abdominale.

Expérience II

On a examiné l'effet exercé sur le dysfonctionnement du foie (hépatite) provoqué par administration orale de D-galactosamine.

On a administré du chlorhydrate de D-galactosamine (chaque fois 200 mg/kg) par voie hypodermique, tandis que l'on a administré le composé d'essai (chaque fois 400 mg/kg) par voie orale. Le groupe auquel on a administré le composé d'essai, était constitué de 9 rats, le groupe témoin, de 14 rats et le groupe normal, de 8 rats. Le programme d'administration était le suivant :

Programme d'administration :



↑ : administration orale du composé d'essai

↑ : administration hypodermique de chlorhydrate de D-galactosamine.

Les autres conditions d'essai sont les mêmes que celles mentionnées dans l'expérience I.

Résultats expérimentaux :

Les résultats obtenus sont repris dans les tableaux 1 à 4.

Tableau 1

Administration dans la cavité abdominale

Groupe d'essai	Rubriques d'essai		
	Valeur TCP (unités carmen)	Valeur TGO (unités carmen)	Valeur en phos- phatase alcaline (unités KA)
Groupe normal	33,1 ± 2,3	127,0 ± 6,1	32,3 ± 3,3
Groupe témoin	509 ± 94	751 ± 130	94,2 ± 6,9
Groupe auquel on a administré le composé d'essai			
Composé A	46,8 ± 11	257,4 ± 31	31,9 ± 1,8
Composé B	50,4 ± 16	316 ± 27	40,2 ± 2,4
Composé C	40 ± 13	352 ± 34	23,5 ± 1,8
Composé D	94 ± 39	430 ± 58	28,5 ± 2,0
Composé E	64 ± 15	425 ± 24	32,1 ± 2,6
Composé F	90 ± 44	400 ± 75	28,0 ± 2,4
Composé G	84 ± 17	414 ± 49	29,6 ± 2,3

Tableau 2

Administration dans la cavité abdominale

<u>Groupe d'essai</u>	<u>Rubriques d'essai</u>		
	<u>Valeur TGP (unités carmen)</u>	<u>Valeur TGO (unités carmen)</u>	<u>Valeur en phos- phatase alcaline (unités KA)</u>
Groupe normal	39,0 ± 2,4	129,9±10,1	48,9 ± 4,7
Groupe témoin	992,3±121,2	1081,8±90,3	125,7 ± 4,9
Groupe auquel on a administré le composé d'essai			
Composé H	511,3±173,7	732,1±147,3	49,0 ± 1,9
Composé I	135,3±46,4	659,3±72,5	35,4 ± 5,2
Composé J	314,5±65,9	617,0±50,5	49,9 ± 3,0
Composé K	193,8±38,1	586,0±56,5	45,2 ± 1,8
Composé L	138,1±16,9	451,7±37,9	42,8 ± 1,8

Tableau 3

Administration par voie orale

<u>Groupes d'essai</u>	<u>Rubriques d'essai</u>		
	<u>Valeur TGP (unités carmen)</u>	<u>Valeur TGO (unités carmen)</u>	<u>Valeur en phos- phatase alcalin (unités KA)</u>
Groupe normal	34,8 ± 1,9	129,4±12,6	49,3 ± 4,4
Groupe témoin	395,7±49,3	573,7±59,1	67,4 ± 2,9
Groupe auquel on a administré le composé d'essai			
Composé A	62,1 ± 10,7	193,0±18,5	64,1 ± 4,6
Composé B	67,4 ± 7,3	233,3±22,2	62,9 ± 4,9
Composé C	122,0±16,1	231,1±26,4	46,7 ± 4,0
Composé D	58,8 ± 5,5	84,8 ± 8,9	53,1 ± 5,6

Tableau 4

Administration par voie orale

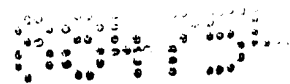
<u>Groupes d'essai</u>	<u>Rubriques d'essai</u>		
	<u>Valeur TGP (unités carmen)</u>	<u>Valeur TGO (unités carmen)</u>	<u>Valeur en phos- phatase alcaline (unités KA)</u>
Groupe normal	34,8 ± 1,9	129,4±12,6	49,3 ± 4,4
Groupe témoin	395,7±49,3	573,7±59,1	67,4 ± 2,9
Groupe auquel on a administré le composé d'essai			
Composé I	154,9±21,5	284,9±36,4	44,31 ± 3,1
Composé M	58,9 ± 7,3	178,4±10,3	59,4 ± 4,9

Comme on le constate d'après les résultats indiqués dans les tableaux 1 à 4, la valeur TGP, la valeur TGO et la valeur en phosphatase alcaline que l'on a relevées dans chaque groupe auquel on a administré le composé d'essai, sont inférieures à celles relevées dans le groupe témoin et elles sont proches des valeurs relevées dans le groupe normal. Ces résultats démontrent que le dysfonctionnement du foie provoqué par l'administration de chlorhydrate de D-galactosamine peut être modéré ou empêché par l'administration des composés de la présente invention.

Toxicité

On a mis séparément les composés C, D, I et M en suspension dans des solutions aqueuses à 5% de gomme arabique et on a administré les compositions d'essai par voie orale à des rats de la série "Wistar" en une dose de 4.000 mg/kg. Aucun rat n'est mort.

D'après les résultats ci-dessus, on comprend aisément que les composés de la présente invention ont une faible toxicité et qu'ils peuvent être utilisés pour le traitement du dysfonctionnement du foie.



Les composés de la présente invention peuvent être administrés par voie orale ou par voie non orale ; toutefois, l'administration par voie orale est particulièrement préférée. La dose quotidienne pour un adulte se situe entre 50 et 2.000 mg, de préférence, entre 200 et 600 mg. Les composés de la présente invention peuvent être administrés sous forme de poudres, de granulés, de capsules dures, de comprimés ou de capsules molles. Les formes de dosages unitaires peuvent être fabriquées en utilisant des supports classiques habituellement employés dans l'industrie pharmaceutique.

La présente invention sera décrite plus en détail par les exemples suivants.

Exemple 1

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

(a) Synthèse du (E,E)-2-cyano-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoate d'éthyle :

Dans 200 ml de benzène, on dissout 50 g de farnésylacétone et, à la solution ainsi obtenue, on ajoute 28 g de cyanacétate d'éthyle, 5 g d'acétate d'ammonium et 5 g d'acide acétique. On chauffe le mélange à reflux pendant 8 heures tout en éliminant l'eau formée par la réaction. On lave le mélange réactionnel liquide avec de l'eau et on le sèche puis, tout en agitant à une température de 10 à 20°C, au mélange réactionnel, on ajoute goutte à goutte une solution de 4,3 g de borohydrure de sodium dans 50 ml d'éthanol. On agite le mélange obtenu pendant 1 heure. Au mélange réactionnel liquide, on ajoute 50 ml d'acide acétique à 10% et on lave le mélange avec de l'eau, puis on le sèche. On élimine le solvant par

distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 50,5 g du composé recherché sous forme d'une huile.

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

A la totalité du composé obtenu dans l'étape (a) ci-dessus, on ajoute 29 g d'hydroxyde de sodium et 100 ml de propylène-glycol, puis on agite le mélange à la température ambiante pendant 10 minutes. On acidifie le mélange réactionnel liquide par addition d'acide chlorhydrique 6N et on l'extrait avec du benzène. On lave l'extrait avec de l'eau et on le sèche, puis on élimine le solvant par distillation. On dissout la substance huileuse ainsi obtenue dans 100 ml de pyridine et, à la solution ainsi obtenue, on ajoute 0,5 g de poudre de cuivre, puis on chauffe le mélange à reflux pendant 2 heures. On élimine la poudre de cuivre par filtration et le solvant, par distillation. On dissout le résidu dans du n-hexane et on lave la solution avec de l'eau, puis on sèche. On élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 34 g du composé recherché sous forme d'une huile.

(c) Synthèse d'acide (E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoïque :

A 34 g du composé obtenu lors de l'étape (b), on ajoute 23 g d'hydroxyde de potassium, 10 ml d'eau et 70 ml de propylène-glycol, puis on agite le mélange à 130°C pendant 7 heures. On acidifie le mélange réactionnel liquide avec de l'acide chlorhydrique et on l'extrait avec du n-hexane. On lave l'extrait avec de l'eau et on le sèche,

puis on élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 30 g du composé recherché sous forme d'une huile.

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

A la température ambiante, on verse goutte à goutte 9,2 g du composé obtenu lors de l'étape (c) ci-dessus dans une suspension de benzène à 55% contenant 1,3 g d'hydroxyde de sodium, puis on agite le mélange à 50°C pendant 10 minutes. On refroidit le mélange réactionnel liquide à la température ambiante, puis on y verse goutte à goutte 3,8 g de chlorure d'oxazolyle et on agite le mélange obtenu à 50°C pendant 30 minutes. On filtre le mélange réactionnel liquide et on élimine le solvant du filtrat par distillation sous pression réduite à une température inférieure à 40°C pour obtenir 9,5 g du composé recherché sous forme d'une huile.

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

A 100 ml d'une solution de tétrahydrofuranne contenant 1 g d'ammoniac, à une température de 0 à 5°C, on ajoute goutte à goutte 9,5 g du composé obtenu lors de l'étape (d) ci-dessus et on agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes. On extrait le mélange réactionnel liquide avec du n-hexane et on lave l'extrait avec de l'eau, puis on sèche. On élimine le solvant par distillation et on purifie la substance huileuse par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 5,6 g du composé recherché

sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :

3500, 3400, 1640

Spectre de masse : 305 (M^+)

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{ON}$:

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

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

Spec : re de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

0,99 (3H, d), 1,2-1,5 (3H, m), 1,64 (9H, s),

1,72 (3H, s), 1,9-2,2 (10H, m), 2,2 (2H, d),

5,0-5,2 (3H, m), 5,7 (1H, s), 6,3 (1H, s).

Exemple 2

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

A 100 ml d'une solution de tétrahydrofuranne contenant 3,5 g de diméthylamine, à une température de 0 à 5°C, on ajoute goutte à goutte 9,7 g du chlorure d'acide obtenu à l'étape (d) de l'exemple 1, puis on traite le mélange de la même manière qu'à l'étape (e) de cet exemple 1 pour obtenir 6,3 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
1640.

Spectre de masse : 333 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ON}$:

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

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

004754

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

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

Exemple 3

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

On dissout 9,2 g du composé obtenu à l'étape (c) de l'exemple 1 dans du tétrahydrofurane anhydre et, à la solution ainsi formée, à une température de 0°C , on ajoute 3 g de triéthylamine, puis 3,3 g de chlorocarbonate d'éthyle et l'on agite le mélange pendant 20 minutes. A une température de 0°C , on ajoute goutte à goutte 3,1 g de morpholine au mélange réactionnel liquide et on agite le mélange ainsi obtenu pendant 30 minutes. On extrait le mélange réactionnel liquide avec du n-hexane et on lave l'extrait avec de l'eau, puis on le sèche. On élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 7,2 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
1640, 1100.

Spectre de masse : 375 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}$:

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

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

1

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

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

Exemple 4

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

A 100 ml d'une solution benzénique contenant 5 g de 1-formylpipérazine et 3,6 g de triéthylamine, à une température de 0 à 5°C, on ajoute goutte à goutte 9,7 g du chlorure d'acide obtenu à l'étape (d) de l'exemple 1, puis on agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes. On traite le mélange réactionnel liquide de la même manière que celle décrite dans l'étape (e) de l'exemple 1 pour obtenir 8,5 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
1680, 1640.

Spectre de masse : 402 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_2$:

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

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

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

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

k

Exemple 5

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

A 100 ml d'une solution de diméthylsulfoxyde anhydre contenant 0,9 g d'hydroxyde de sodium à 55%, on ajoute 8 g du composé obtenu à l'exemple 4 et l'on agite le mélange à une température de 100 à 120°C pendant 1 heure. On verse le mélange réactionnel liquide dans de l'eau glacée et on l'extrait avec du n-hexane. On lave l'extrait avec de l'eau et on le sèche. On élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 4 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) : 3340, 1640.

Spectre de masse : 374 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{ON}_2$:

Calculé : C = 76,95% ; H = 11,30% ; N = 7,48%

Trouvé : C = 76,70% ; H = 11,24% ; N = 7,59%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

0,99 (3H, d), 1,2-1,5 (3H, m), 1,64 (9H, s),

1,72 (3H, s), 1,9-2,2 (10H, m), 2,2 (2H, d),

2,8-2,9 (4H, m), 3,4-3,7 (4H, m), 5,0-5,2 (3H, m).

Exemple 6

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

A une température de -10 à -20°C, on ajoute goutte à goutte 13 g du chlorure d'acide obtenu à l'étape (d) de l'exemple 1 à 100 ml d'une solution de tétrahydrofuranne contenant 7,8 g de 1-pipérazine-éthanol et 4 g

004754

de triéthylamine, puis on agite le mélange à une température de -10°C pendant 1 heure, 30 minutes. On traite le mélange réactionnel liquide de la même manière que celle décrite à l'étape (e) de l'exemple 1, pour obtenir 8,5 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) : 3400, 1640.

Spectre de masse : 418 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_2$:

Calculé : C = 74,59% ; H = 11,08% ; N = 6,69%.

Trouvé : C = 74,38% ; H = 11,12% ; N = 6,72%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

0,99 (3H, d), 1,2-1,5 (3H, m), 1,64 (9H, s),
1,72 (3H, s), 1,9-2,2 (10H, m), 2,2 (2H, d),
2,4-2,6 (6H, m), 3,04 (1H, s), 3,4-3,7 (6H, m),
5,0-5,2 (3H, m).

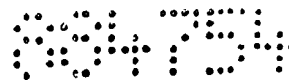
Exemple 7

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

En utilisant 9,7 g du chlorure d'acide obtenu à l'étape (d) de l'exemple 1, 3,6 g de xylidine et 3,6 g de triéthylamine dans du benzène, on effectue la réaction et le traitement ultérieur de la même manière que celle décrite à l'étape (e) de l'exemple 1 pour obtenir 6,5 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) : 3250, 1640.

Spectre de masse : 409 (M^+).



Analyse élémentaire pour $C_{28}H_{43}ON$:

Calculé : C = 82,00% ; H = 10,58% ; N = 3,42%.

Trouvé : C = 82,21% ; H = 10,44% ; N = 3,31%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , $CDCl_3$) :

0,99 (3H, d), 1,2-1,5 (3H, m), 1,64 (9H, s),

1,72 (3H, s), 1,9-2,2 (10H, m), 2,2 (2H, d),

2,2 (6H, s), 5,0-5,2 (3H, m), 7,02 (3H, s), 7,5 (1H, s).

Exemple 8

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

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

A une suspension de 5 g d'hydruure de sodium à 55%, dans 200 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute goutte à goutte 22 g de diéthylphosphonoacétomorpholide puis, au mélange obtenu, on ajoute 16,8 g de farnésylacétone. On agite le mélange obtenu à 50°C pendant 2 heures. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel liquide et on extrait le mélange obtenu avec du n-hexane. On lave l'extrait avec de l'eau et on le sèche, puis on élimine le solvant par distillation et l'on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 18 g du composé recherché [mélange de (E,E,E) et de (Z,E,E)] sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , nujol) : 1640, 1100.

Spectre de masse : 373 (M^+).

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

Calculé : C = 77,16% ; H = 10,52% ; N = 3,75%

Trouvé : C = 77,04% ; H = 10,47% ; N = 3,91%.

k

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,92 (3H, s),
2,0-2,2 (12H, m), 3,4-3,8 (8H, m), 5,0-5,2 (3H, m),
5,8 (1H, s).

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

Dans 100 ml de dioxanne, on dissout 10 g du composé obtenu à l'étape (a) ci-dessus et, à la solution ainsi formée, on ajoute 1 g de charbon palladié à 10%. On effectue la réaction dans un autoclave et sous une pression d'hydrogène gazeux de 10 atmosphères à la température ambiante pendant 3 heures. On filtre le mélange réactionnel liquide et on élimine le solvant du filtrat par distillation. On purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 9 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
1640, 1100.

Spectre de masse : 381 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{N}$:

Calculé : C = 75,53% ; H = 12,41% ; N = 3,67%

Trouvé : C = 75,41% ; H = 12,55% ; N = 3,72%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

0,9-1,0 (15H, m), 1,0-1,8 (22H, m), 2,2 (2H, d),
3,4-3,7 (8H, m).

Exemple 9

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

k

Dans 100 ml de méthanol, on dissout 10 g du composé obtenu à l'étape. (a) de l'exemple 8 puis, à la solution ainsi formée, on ajoute 0,7 g de chlorure de nickel et 2 g de borohydrure de sodium. On agite le mélange à la température ambiante pendant 2 heures, puis on extrait le mélange réactionnel liquide avec du n-hexane et on lave l'extrait avec de l'eau, puis on le sèche. On élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 9,5 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) : 1640, 1100.

Spectre de masse : 375 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}$:

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

Trouvé : C = 76,58% ; H = 10,96% ; N = 3,75%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

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

Exemple 10

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

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

Dans 200 ml de benzène, on dissout 50 g de géranylacétone et 42 g de cyanacétate d'éthyle puis, à la solution ainsi formée, on ajoute 6 g d'acétate d'ammonium et 6 g d'acide acétique. On chauffe le mélange à reflux

NOTES

A

pendant 8 heures tout en éliminant l'eau formée par la réaction. On lave le mélange réactionnel liquide avec de l'eau et on le sèche puis, tout en agitant, à une température de 10 à 20°C, au mélange réactionnel liquide, on ajoute goutte à goutte une solution de 5,7 g de borohydrure de sodium dans 40 ml d'éthanol. On agite le mélange pendant 1 heure et, au mélange réactionnel liquide, on ajoute 60 ml d'acide acétique à 10%. Ensuite, on lave le mélange avec de l'eau et on le sèche, puis on élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 59 g du composé recherché sous forme d'une huile.

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

A la totalité du composé obtenu à l'étape (a) ci-dessus, on ajoute 39 g d'hydroxyde de sodium et 120 ml de propylène-glycol, puis on agite le mélange à la température ambiante pendant 10 minutes. On acidifie le mélange réactionnel liquide par addition d'acide chlorhydrique 6N et on extrait avec du benzène. On lave l'extrait avec de l'eau et on le sèche, puis on élimine le solvant par distillation. On dissout le résidu dans 120 ml de pyridine et, à la solution ainsi formée, on ajoute 0,6 g de poudre de cuivre. On chauffe le mélange à reflux pendant 2 heures, puis on élimine la poudre de cuivre par filtration et le solvant, par distillation. On dissout le résidu dans du n-hexane et on lave la solution avec de l'eau, puis on sèche. On élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 45 g du composé recherché sous forme d'une huile.

(c) Synthèse de l'acide (E)-3,7,11-triméthyl-6,10-dodéca-diénoïque :

A 40 g du composé obtenu à l'étape (b) ci-dessus, on ajoute 35 g d'hydroxyde de potassium, 15 ml d'eau et 80 ml de propylène-glycol, puis on agite le mélange à 130°C pendant 7 heures. On lave l'extrait avec de l'eau et on le sèche, puis on élimine le solvant par distillation et ensuite, on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 36 g du composé recherché sous forme d'une huile.

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

Dans du tétrahydrofurane anhydre, on dissout 6,9 g du composé obtenu à l'étape (c) ci-dessus et, à une température de 0°C, à la solution ainsi formée, on ajoute 3 g de triéthylamine, puis 3,3 g de chlorocarbonate d'éthyle. On agite le mélange pendant 20 minutes. Dans le mélange réactionnel liquide, on verse goutte à goutte 3,1 g de morpholine à 0°C et on agite le mélange pendant 30 minutes. On extrait le mélange réactionnel liquide avec du n-hexane et on lave l'extrait avec de l'eau, puis on le sèche. On élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 5,6 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
1640, 1100.

Spectre de masse : 307 (M^+).

k

Analyse élémentaire pour $C_{19}H_{33}O_2N$:

Calculé : C = 74,22% ; H = 10,81% ; N = 4,56%

Trouvé : C = 74,19% ; H = 10,70% ; N = 4,61%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , $CDCl_3$) :

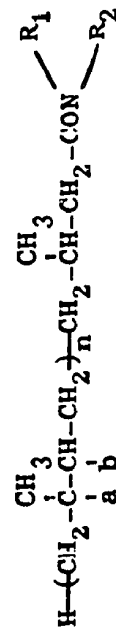
0,99 (3H, d), 1,2-1,5 (3H, m), 1,64 (6H, s),

1,72 (3H, s), 1,9-2,2 (6H, m), 2,2 (2H, d),

3,4-3,8 (8H, m), 5,0-5,2 (2H, m).

On effectue la synthèse des composés des exemples 11 à 58 par les mêmes procédés que ceux décrits dans les exemples 1 à 10. Les composés obtenus sont repris dans le tableau 5. Dans ce tableau 5, les procédés de préparation A et C sont ceux décrits ci-dessus. De plus, dans ce tableau 5, le symbole "———" de la colonne "a,b" indique que a et b ensemble définissent une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels ils sont reliés.

TABLEAU 5



Exemple n°	Procédé de préparation	n	a	b	$ \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N}- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_2 \end{array} $	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%) trouvé (%)]	Spectre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ, CDCl ₃)
11	A	1	—	—	-NH ₂	C ₁₀ H ₁₉ ON, huile	$ \begin{array}{cc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ \hline 70,96 & 11,32 & 8,28 \\ \hline 70,82 & 11,23 & 8,12 \end{array} $	169	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2 (2H,m), 2,2(2H,d), 5,0-5,2(1H,m), 5,7 (1H,s), 6,3 (1H,s)
12	A	1	—	—	-NHCH ₃	C ₁₁ H ₂₁ ON, huile	$ \begin{array}{cc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ \hline 72,08 & 11,55 & 7,64 \\ \hline 72,19 & 11,63 & 7,71 \end{array} $	183	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2 (2H,m), 2,2(2H,d), 3,0(3H,s), 5,0-5,2 (1H,m), 5,5(1H,s)
13	A	1	—	—	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N}- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} $	C ₁₂ H ₂₃ ON, huile	$ \begin{array}{cc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ \hline 73,04 & 11,75 & 7,10 \\ \hline 73,18 & 11,60 & 7,21 \end{array} $	197	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2 (2H,m), 2,2 (2H,d), 2,98(3H,s), 3,02 (3H,s), 5,0-5,2(1H,m)
14	A	1	—	—		C ₁₄ H ₂₅ ON, huile	$ \begin{array}{cc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ \hline 75,28 & 11,28 & 6,27 \\ \hline 75,11 & 11,13 & 6,40 \end{array} $	223	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,4-2,7(4H,m), 1,64 (3H,s), 1,72 (3H,s), 1,9-2,2(2H,d), 2,2(2H,d), 3,2-4,7 (4H,m), 5,0-5,2(1H,m)

3333

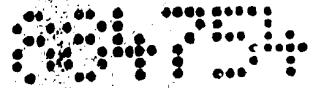


Tableau 5 (suite)

Exemple n°	Procédé de pré- paration	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire $\left[\frac{\text{calculé} (\%) }{\text{trouvé} (\%)} \right]$	Spec- tre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
15	A	1	—	—		C ₁₅ H ₂₇ ON, huile	C — H — N 75,89 11,47 5,90 75,99 11,39 5,97	237	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,4-2,7(6H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(2H,m), 2,2 (2H,d), 3,2-4,7(4H,m), 5,0-5,2(1H,m)
16	A	1	—	—		C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N, huile	70,25 10,53 5,85 70,12 10,39 5,69	239	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2 (2H,m), 2,2(2H,d), 3,4-3,8(8H,m), 5,0-5,2 (1H,m)
17	A	1	—	—		C ₁₅ H ₂₆ O ₂ N ₂ , huile	67,63 9,84 10,52 67,80 9,92 10,38	266	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2 (2H,m), 2,2(2H,d), 3,2-3,7(8H,m), 5,0-5,2 (1H,m), 8,1(1H,s)
18	A	1	—	—		C ₁₄ H ₂₆ ON ₂ huile	70,54 10,99 11,75 70,42 10,81 11,91	273	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2 (2H,m), 2,2(2H,d), 2,8-2,9(4H,m), 3,4-3,7 (4H,m), 5,0-5,2(1H,m)

Tableau 5 (suite)

Exemple n°	Procédé de préparation	n	a	b	R_1 $-N-$ R_2	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%)] [trouvé (%)]				Spec- tre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
							C	H	N			
19	A	1	—	—		C ₁₆ H ₃₀ O ₂ N ₂ , huile	68,04 <u>68,12</u>	10,71 <u>10,58</u>	9,97 <u>9,98</u>	282	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(2H,m), 2,2(2H,d), 2,4-2,6(6H,m), 3,04(1H,s), 3,4-3,7(6H,m), 5,0-5,2(1H,m)	
20	A	1	—	—		C ₁₈ H ₂₇ ON, huile	79,07 <u>79,23</u>	9,95 <u>9,79</u>	5,12 <u>5,27</u>	273	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(2H,m), 2,2(2H,d), 2,2(6H,s), 5,0-5,2(1H,m), 7,02(3H,s), 7,5(1H,s)	
21	A	1	—	—		C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N, huile	71,25 <u>71,13</u>	8,31 <u>8,50</u>	4,62 <u>4,71</u>	303	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(2H,m), 2,2(2H,d), 3,4(2H,s), 4,8(2H,d), 5,0-5,2(1H,m), 5,5(1H,s), 6,7(2H,s), 6,8(1H,s)	
22	A	2	—	—	-NH ₂	C ₁₅ H ₂₇ ON, huile	75,89 <u>75,72</u>	11,47 <u>11,39</u>	5,90 <u>5,98</u>	237	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(6H,m), 2,2(2H,d), 5,0-5,2(2H,m), 5,7(1H,s), 6,3(1H,s)	

Tableau 5 (suite)

Exemple n°	Procédé de prépa- ration	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%) trouvé (%)]	Spec- tre de masse (M ⁺)	Specre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
						C — H — N —			
23	A	2	—	—	—NHCH ₃	C ₁₆ H ₂₉ ON, huile	76,44 11,63 5,57 76,67 11,51 5,68	251	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2 (6H,m), 2,2(2H,d), 3,0(3H,s), 5,0-5,2 (2H,m), 5,5(1H,s)
24	A	2	—	—	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	C ₁₇ H ₃₁ ON, huile	76,92 11,77 6,03 76,78 11,71 6,12	265	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2 (6H,m), 2,2(2H,d), 2,98(3H,s), 3,02(3H,s), 5,0-5,2(2H,m)
25	A	2	—	—		C ₁₉ H ₃₃ ON, huile	78,29 11,41 4,81 78,40 11,28 4,70	291	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,4-2,7(4H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(6H,m), 2,2 (2H,d), 3,2-4,7(4H,m), 5,0-5,2(2H,m)
26	A	2	—	—		C ₂₀ H ₃₅ ON, huile	78,63 11,55 4,59 78,59 11,47 4,66	305	0,99(3H,d), 1,2-1,5 (3H,m), 1,4-2,7(6H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(6H,m), 2,2 (2H,d), 3,2-4,7(4H,m), 5,0-5,2(2H,m)

Tableau 5 (suite)

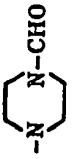
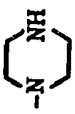
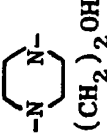
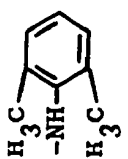
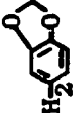
Exemple n°	Procédé de prépa- ration	n	a	b	R_1 —N— R_2	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%)] trouvé (%)	Spéc- tre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ, CDCl₃)
27	A	2	—	—		C ₂₀ H ₃₄ O ₂ N ₂ , huile	71,81 10,25 8,38 71,64 10,12 8,51	334	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(6H,m), 2,2(2H,d), 3,2-3,7(8H,m), 5,0-5,2 (2H,m), 8,1(1H,s)
28	A	2	—	—		C ₁₉ H ₂₄ ON ₂ , huile	74,46 11,18 9,14 74,31 11,07 9,23	306	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(6H,m), 2,2(2H,d), 2,8-2,9(4H,m), 3,4-3,7 (4H,m), 5,0-5,2(2H,m)
29	A	2	—	—		C ₂₁ H ₃₈ O ₂ N ₂ , huile	71,95 10,93 7,99 71,72 10,78 8,12	350	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(6H,d), 2,4-2,6 (6H,m), 3,04(1H,s), 3,4-3,7(6H,m), 5,0-5,2(2H,m)
30	A	2	—	—		C ₂₃ H ₃₅ ON, huile	80,88 10,33 4,10 80,69 10,24 4,23	341	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(6H,m), 2,2(2H,d), 2,2(6H,s), 5,0-5,2(2H,m), 7,02(3H,s), 7,5(1H,s)

Tableau 5 (suite)

Exemple n°	Procédé de prépa- ration	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%) trouvé (%)]	Spec- tre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ, CDCl₃)
31	A	2	—	—		C ₂₃ H ₃₃ O ₂ N, huile	C — H — N 74,39 8,95 3,77 74,52 8,90 3,71	371	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(6H,m), 2,2(2H,d), 3,4(2H,s), 4,8(2H,d), 5,0-5,2(2H,m), 5,5(1H,s), 6,7(2H,s), 6,8(1H,s)
32	A	3	—	—	-NHCH ₃	C ₂₁ H ₃₇ ON, huile	C — H — N 78,94 11,67 4,38 78,77 11,69 4,45	319	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(9H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(10H,m), 2,2(2H,i), 3,0(3H,s), 5,0-5,2(3H,m), 5,5(1H,s)
33	A	3	—	—		C ₂₄ H ₄₁ ON, huile	C — H — N 80,15 11,49 3,90 80,27 11,35 3,84	359	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,4-2,7(4H,m), 1,64(9H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(10H,m), 2,2(2H,d), 3,2-4,7(4H,m), 5,0-5,2(3H,m)
34	A	3	—	—		C ₂₅ H ₄₃ ON, huile	C — H — N 80,37 11,60 3,75 80,44 11,52 3,75	373	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,3-2,7(6H,m), 1,64(9H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(10H,m), 2,2(2H,d), 3,2-4,7(4H,m), 5,0-5,2(1H,m)

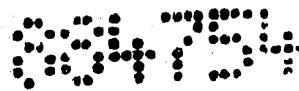
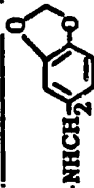


Tableau 5 (suite)

Exemple n°	Procédé de prépa- ration	n	a	b	R_1 $-N-$ R_2	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%)] trouvé (%)			Spec- tre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
							C	H	N		
35	A	3	—	—	-NHCH ₂	C ₂₇ H ₄₁ O ₃ N, huile	76,49 <u>76,54</u>	9,40 <u>9,51</u>	3,19 <u>3,11</u>	439	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(9H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(10H,m), 2,2(2H,d), 3,4(2H,s), 4,8(2H,d), 5,0-5,2(3H,m), 5,5(1H,s), 6,7(2H,s), 6,8(1H,s)
36	A	4	—	—	-NH ₂	C ₂₅ H ₄₃ ON, huile	80,37 <u>80,21</u>	11,60 <u>11,51</u>	3,75 <u>3,83</u>	373	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,0(14H,m), 2,2(2H,d), 5,0-5,2(4H,m), 5,7(1H,s), 6,3(1H,s)
37	A	4	—	—	-NHCH ₃	C ₂₆ H ₄₅ ON, huile	80,56 <u>80,41</u>	11,70 <u>11,83</u>	3,61 <u>3,70</u>	387	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,0(14H,m), 2,2(2H,d), 3,0(3H,s), 5,0-5,2(4H,s), 5,5(1H,s)
38	A	4	—	—		C ₂₇ H ₄₇ ON, huile	80,73 <u>80,88</u>	11,80 <u>11,87</u>	3,49 <u>3,40</u>	401	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,0(14H,m), 2,2(2H,d), 2,98(3H,s), 3,02(3H,s), 5,0-5,2(4H,s)

00754

Tableau 5 (suite)

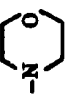
Exemple n°	Procédé de prépa- ration	n	a	b		Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%), trouvé (%)]	Spec- tre de masse (M ⁺)	Specre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
39	A	4	—	—		C ₂₉ H ₄₉ ON, huile	C — H — N 81,44 11,55 3,28 81,31 11,49 3,35	427	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,4-2,7(4H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,0(14H,m), 2,2(2H,d), 3,2-4,7(4H,m), 5,0-5,2(4H,s)
40	A	4	—	—		C ₃₀ H ₅₁ ON, huile	81,57 11,64 3,17 81,50 11,72 3,21	441	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,4-2,7(6H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,0(14H,m), 2,2(2H,d), 3,2-4,7(4H,m), 5,0-5,2(4H,s)
41	A	4	—	—		C ₂₉ H ₄₉ O ₂ N, huile	78,50 11,13 3,16 78,50 11,15 3,06	443	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,0(14H,m), 2,2(2H,d), 3,4-3,8(8H,m), 5,0-5,2 (4H,s)
42	A	4	—	—		C ₃₀ H ₅₀ O ₂ N ₂ huile	76,54 10,71 5,95 76,21 10,64 6,10	470	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,2(14H,m), 2,2(2H,d), 3,2-3,7(8H,m), 5,0-5,2 4H,m), 8,1(1H,s)

Tableau 5 (suite)

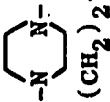
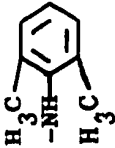
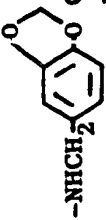
Exemple n°	Procédé de prépa- ration	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [$\frac{\text{calculé} (\%) }{\text{trouvé} (\%)} $]	Spec- tre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
43	A	4	—	—		C ₂₉ H ₅₀ ON ₂ , huile	$\frac{78,67}{78,50} \quad \frac{11,38}{11,42} \quad \frac{6,33}{6,43}$	442	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,0(14H,m), 2,2(2H,d), 2,8-2,9(4H,m), 3,4-3,7 (4H,m), 5,0-5,2(4H,s)
44	A	4	—	—		C ₃₁ H ₅₄ O ₂ N ₂ , huile	$\frac{74,59}{74,38} \quad \frac{11,08}{11,12} \quad \frac{6,69}{6,72}$	418	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,0(14H,m), 2,2(2H,d), 2,4-2,6(6H,m), 3,04(1H,s), 3,4-3,7(6H,m), 5,0-5,2 (4H,s)
45	A	4	—	—		C ₃₃ H ₅₁ ON, huile	$\frac{82,00}{82,21} \quad \frac{10,58}{10,44} \quad \frac{3,42}{3,31}$	409	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,0(14H,m), 2,2(2H,d), 2,2(6H,s), 5,0-5,2(4H,s), 7,02(3H,s), 7,5(1H,s)
46	A	4	—	—		C ₃₃ H ₄₉ O ₃ N, huile	$\frac{76,49}{76,54} \quad \frac{9,40}{9,51} \quad \frac{3,19}{3,11}$	439	0,99(3H,d), 1,2-1,5(3H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,9-2,0(14H,m), 2,2(2H,s), 3,4(2H,s), 4,8(2H,d), 5,0-5,2(4H,s), 5,5(1H,s), 6,7(2H,s), 6,8(1H,s)

Tableau 5 (suite)

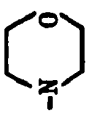
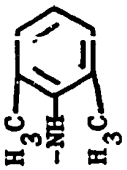
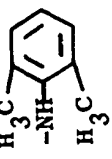
Exemple n°	Procédé de préparation	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (g) trouvé (%)]	Spectre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ, CDCl ₃)
						C	H	N	
47	C	1	H	H	-NH ₂	C ₁₀ H ₂₁ ON, huile	70,12 12,36 8,18 70,01 12,29 8,23	171	0,9-1,0(9H,m), 1,0-1,8(8H,m), 2,2(2H,d), 5,7(1H,s), 6,3(1H,s)
48	C	1	H	H		C ₁₄ H ₂₇ O ₂ N, huile	69,66 11,28 5,80 69,51 11,12 5,94	241	0,9-1,0(9H,m), 1,0-1,8(8H,m), 2,2(2H,d), 3,4-3,7(8H,m)
49	C	1	H	H		C ₁₈ H ₂₉ ON, huile	78,49 10,61 5,09 78,55 10,54 5,18	275	0,9-1,0(9H,m), 1,0-1,8(8H,m), 2,2(2H,d), 2,2(6H,s), 7,02(3H,s), 7,5(1H,s)
50	C	2	H	H	-NH ₂	C ₁₅ H ₃₁ ON, huile	74,63 12,94 5,80 74,50 12,11 5,91	241	0,9-1,0(12H,m), 1,0-1,8(15H,m), 2,2(2H,d), 5,7(1H,s), 6,3(1H,s)
51	C	2	H	H		C ₁₉ H ₃₇ O ₂ N, huile	73,26 11,97 4,50 73,10 11,89 4,62	311	0,9-1,0(12H,m), 1,0-1,8(15H,m), 2,2(2H,d), 3,4-3,7(8H,m)

Tableau 5 (suite)

Exemple n°	Procédé de prépa- ration	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N- \\ \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%)] trouvé (%)			Spec- tre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ, CDCl₃)
							C	H	N		
57	C	4	H	H		C ₂₉ H ₅₇ O ₂ N, huile	77,10	12,72	3,10	451	0,9-1,0(18H,m), 1,0-1,8 (29H,m), 2,2(2H,d), 3,4-3,7(8H,m)
58	C	4	H	H		C ₃₃ H ₅₉ ON, huile	81,58	12,24	2,88	485	0,9-1,0(18H,m), 1,0-1,8 (29H,m), 2,2(2H,d), 2,2(6H,s), 7,02(3H,s), 7,5(1H,s)

L

Cet exemple illustre la synthèse du 3,7,11,15-

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
3500, 3400, 1650.

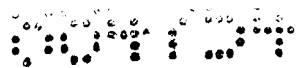
Analyse élémentaire pour $C_{20}H_{33}ON$:

Trouvé : C 79,04% ; H 11,08% ; N 4,70%.

Exemple 60

Cet exemple illustre la synthèse du N,N-

A une suspension de 5 g d'hydruure de sodium à 55% dans du tétrahydrofuranne anhydre, on ajoute 28,5 g de N,N-diméthyl-diéthylphosphonoacétamide et on ajoute encore



16,8 g de farnésylacétone, puis on agite le mélange à 50°C pendant 2 heures. Au mélange réactionnel liquide, on ajoute 100 ml d'eau et on extrait le mélange avec du n-hexane. On lave l'extrait avec de l'eau et on le sèche. On élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 16 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) : 1650.

Spectre de masse : 331 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{ON}$:

Calculé : C 79,70% ; H 11,25% ; N 4,23%

Trouvé : C 79,61% ; H 11,31% ; N 4,35%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,0-2,2 (12H, m), 2,98 (3H, s), 3,02 (3H, s), 5,0-5,2 (3H, m), 5,8 (1H, s).

Exemple 61

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

A une suspension de 6,5 g d'hydruure de sodium à 55% dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 22 g de diéthylphosphonoacétomorpholide et on ajoute encore 16,8 g de farnésylacétone, puis on agite le mélange à 50°C pendant 2 heures. Au mélange réactionnel liquide, on ajoute 100 ml d'eau et on extrait le mélange avec du n-hexane. On lave l'extrait avec de l'eau et on le sèche. On élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 17,5 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
1650, 1100.

Spectre de masse : 373 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}$:

Calculé : C 77,16% ; H 10,52% ; N 3,75%

Trouvé : C 77,04% ; H 10,47% ; N 3,91%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,0-2,2 (12H, m),
3,4-3,8 (8H, m), 5,0-5,2 (3H, m), 5,8 (1H, s).

Exemple 62

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

On fait réagir 44 g de diéthylphosphonoacétato-4-formylpipérazide, 6,5 g d'hydruure de sodium à 55% et 28,3 g de farnésylacétone dans du tétrahydrofuranne, puis on traite de la même manière que celle décrite à l'exemple 59 pour obtenir 31 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
1680, 1640.

Spectre de masse : 400 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{N}_2$:

Calculé : C 74,95% ; H 10,07% ; N 6,99%

Trouvé : C 74,81% ; H 9,93% ; N 6,88%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,0-2,2 (12H, m),
2,8-2,9 (4H, m), 3,4-3,7 (4H, m), 5,0-5,2 (3H, m),
5,8 (1H, s), 8,1 (1H, s).

Exemple 63

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

A 150 ml de diméthylsulfoxyde anhydre contenant 3,2 g d'hydrure de sodium à 55%, on ajoute 30 g du composé obtenu à l'exemple 62 et on agite le mélange à une température de 100 à 120°C pendant 1 heure. On verse le mélange réactionnel liquide dans de l'eau glacée et on extrait le mélange avec du n-hexane. On lave l'extrait avec de l'eau et on le sèche. On élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie en colonne en utilisant du gel de silice pour obtenir 6,5 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
1640.

Spectre de masse : 327 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{ON}_2$:

Calculé : C 77,36% ; H 10,82% ; N 7,52%

Trouvé : C 77,18% ; H 10,91% ; N 7,70%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,0-2,2 (12H, m),
2,8-2,9 (4H, m), 3,4-3,7 (4H, m), 5,0-5,2 (3H, m), 5,8 (1H, s).

Exemple 64

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

On fait réagir 37 g de diéthylphosphonoacétato-4-(2-hydroxyéthyl)pipérazide, 4,2 g d'hydrure de sodium à 55% et 21 g de farnésylacétone dans du tétrahydrofurane,

puis on traite de la même manière que celle décrite à l'exemple 59 pour obtenir 12 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
3400, 1650.

Spectre de masse : 416 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_2$:

Calculé : C 74,95% ; H 10,65% ; N 6,72%

Trouvé : C 74,77% ; H 10,52% ; N 6,88%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :
1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,0-2,2 (12H, m),
2,4-2,6 (6H, m), 3,04 (1H, s), 3,4-3,7 (6H, m), 5,0-5,2
(3H, m), 5,8 (1H, s).

Exemple 65

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

On fait réagir 24 g de diéthylphosphono- α -(2,6-diméthylphényl)-acétamide, 3,3 g d'hydruure de sodium à 55% et 15 g de farnésylacétone dans du tétrahydrofuranne, puis on traite de la même manière que celle décrite à l'exemple 59 pour obtenir 14 g du composé recherché sous forme d'une huile.

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
3250, 1650.

Spectre de masse : 407 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{ON}$:

Calculé : C 82,50% ; H 10,14% ; N 3,44%

Trouvé : C 82,72% ; H 10,21% ; N 3,29%.

24754

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :
 1,64 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,0-2,2 (12H, m),
 2,2 (6H, s), 5,0-5,2 (3H, m), 5,8 (1H, s), 7,02 (3H, s),
 7,5 (1H, s).

Exemple 66

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

On fait réagir 22 g de diéthylphosphonoacétomorpholide, 5 g d'hydruure de sodium à 55% et 17 g de 3,7,10-triméthyl-dodécanylacétone dans du tétrahydrofuranne, puis on traite de la même manière que celle décrite à l'exemple 59 pour obtenir 17 g du composé recherché sous forme d'une huile.
 Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
 1640, 1100.

Spectre de masse : 379 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{N}$:

Calculé : C 75,93% ; H 11,95% ; N 3,69%.

Trouvé : C 75,99% ; H 11,88% ; N 3,74%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

0,9-1,0 (12H, m), 1,0-1,8 (21H, m), 1,92 (3H, s),
 3,4-3,6 (8H, m), 5,8 (1H, s).

Exemple 67

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

On fait réagir 18 g de diéthylphosphonoacétomorpholide, 5,2 g d'hydruure de sodium à 55% et 8,8 g de géranylacétone dans du tétrahydrofuranne, puis on traite de la même manière que celle décrite à l'exemple 59 pour obtenir 9,4 g du composé recherché sous forme d'une huile.

1

Spectre d'absorption des rayons infrarouges (cm^{-1} , net) :
1650, 1100.

Spectre de masse : 305 (M^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$:

Calculé : C 74,71% ; H 10,23% ; N 4,59%

Trouvé : C 74,82% ; H 10,11% ; N 4,63%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl_3) :

1,64 (6H, s), 1,72 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,0-2,2 (8H, m),
3,4-3,8 (8H, m), 5,0-5,2 (2H, m), 5,8 (1H, s).

On effectue la synthèse des composés des exemples 68 à 100 de la même manière que celle décrite dans les exemples 59 à 67 conformément au procédé B décrit ci-après. Ces composés sont repris dans le tableau 6. Dans ce tableau 6, le symbole " — " de la colonne "a, b" indique que a et b ensemble définissent une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels ils sont reliés.

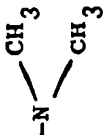
TABLEAU 6

Exemple n°	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%) trouvé (%)]	Spéctre de masse (M ⁺)	Spéctre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
								(I-2)
					$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}-(\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}-\text{CON}-\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \\ \quad \\ \text{a} \quad \text{b} \end{array}$			
68	1	—	—	—NH ₂	C ₁₀ H ₁₇ ON, huile	$\begin{array}{cc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 71,81 & 10,25 & 8,38 \\ 71,69 & 10,20 & 8,45 \end{array}$	167	1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,18-2,24 (4H,m), 5,0-5,2(1H,m), 5,7(1H,s), 5,8(1H,s), 6,3(1H,s).
69	1	—	—	—NHCH ₃	C ₁₁ H ₁₉ ON, huile	$\begin{array}{cc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 72,88 & 10,57 & 7,73 \\ 72,69 & 10,63 & 7,82 \end{array}$	181	1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,18-2,24 (4H,m), 3,0(3H,s), 5,0-5,2(1H,m), 5,5(1H,s), 5,8(1H,s)
70	1	—	—	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -N- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₁₂ H ₂₁ ON, huile	$\begin{array}{cc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 73,79 & 10,84 & 7,17 \\ 73,90 & 10,79 & 7,20 \end{array}$	195	1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,18-2,24 (4H,m), 2,98(3H,s), 3,02(3H,s), 5,0-5,2(1H,m), 5,8(1H,s)
71	1	—	—		C ₁₄ H ₂₃ ON, huile	$\begin{array}{cc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 75,97 & 10,47 & 6,33 \\ 75,88 & 10,52 & 6,27 \end{array}$	221	1,4-2,7(4H,m), 1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,18-2,24(4H,m), 3,2-4,7 (4H,m), 5,0-5,2(1H,m), 5,8(1H,s)

Tableau 6 (suite)

Exemple n°	n	a	b	
---------------	---	---	---	--

Tableau 6 (suite)

Exemple n°	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N- \\ \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%)] [trouvé (%)]	Spectre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
						C — H — N		
77	1	—	—		C ₁₈ H ₂₅ ON, huile	79,66 — 9,29 — 5,16 79,80 9,19 5,22	271	1,64(3H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,18-2,24(4H,m), 2,2(6H,s), 5,0-5,2(1H,m), 5,8(1H,s), 7,02(3H,s), 7,5(1H,s)
78	2	—	—	-NH ₂	C ₁₅ H ₂₅ ON, huile	76,54 10,71 5,95 76,42 10,64 5,99	235	1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(8H,m), 5,0-5,2(2H,m), 5,7(1H,s), 5,8(1H,s), 6,3(1H,s)
79	2	—	—	-NHCH ₃	C ₁₆ H ₂₇ ON, huile	77,06 10,91 5,62 77,15 10,80 5,73	249	1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(8H,m), 3,0(3H,s), 5,0-5,2(2H,m), 5,5(1H,s), 5,8(1H,s)
80	2	—	—		C ₁₇ H ₂₉ ON, huile	77,51 11,08 5,33 77,60 11,12 5,29	263	1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(8H,m), 2,98(3H,s), 3,02(3H,s), 5,0-5,2(2H,m), 5,8(1H,s)
81	2	—	—		C ₁₉ H ₃₁ ON, huile	78,84 10,80 4,84 78,70 10,91 4,72	289	1,4-2,7(4H,m), 1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(8H,m), 3,2-4,7 (4H,m), 5,0-5,2(2H,m), 5,8(1H,s)

33934

Tableau 6 (suite)

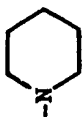
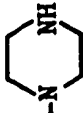
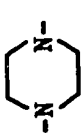
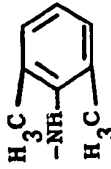
Exemple n°	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%)] trouvé (%)	C	H	N	Spectre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
82	2	—	—		C ₂₀ H ₃₃ ON, huile	79,15 10,96 4,62 79,02 10,81 4,75	79,02	10,81	4,75	303	1,4-2,7(6H,m), 1,64(6H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(8H,m), 2,8-2,9(4H,m), 3,2-4,7(4H,m), 5,0-5,2(2H,m), 5,8(1H,s)
83	2	—	—		C ₂₀ H ₃₂ O ₂ N ₂ , huile	72,25 9,70 8,43 72,11 9,62 8,56	72,11	9,62	8,56	332	1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(8H,m), 2,8-2,9(4H,m), 3,4-3,7(4H,m), 5,0-5,2(2H,m), 5,8(1H,s), 8,1(1H,s)
84	2	—	—		C ₁₉ H ₃₂ ON ₂ , huile	74,95 10,59 9,20 74,78 10,48 9,33	74,78	10,48	9,33	304	1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(8H,m), 2,8-2,9(4H,m), 3,4-3,7(4H,m), 5,0-5,2(2H,m), 5,8(1H,s)
85	2	—	—		C ₂₁ H ₃₆ O ₂ N ₂ , huile	72,37 10,41 8,04 72,52 10,35 8,11	72,52	10,35	8,11	348	1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(8H,m), 2,4-2,6(6H,m), 3,04(1H,s), 3,4-3,7(6H,m), 5,0-5,2(2H,m), 5,8(1H,s)
86	2	—	—		C ₂₃ H ₃₃ OH, huile	81,36 9,80 4,13 81,27 9,91 4,08	81,27	9,91	4,08	339	1,64(6H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(8H,m), 2,2(6H,s), 5,0-5,2(2H,m), 5,8(1H,s), 7,02(3H,s), 7,5(1H,s)

Tableau 6 (suite)

Exemple n°	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (g) trouvé (g)]	Spectre de masse (M+)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
						$\begin{array}{ccc} C & H & N \end{array}$		
87	3	—	—	—NHCH ₃	C ₂₁ H ₃₅ ON, huile	$\begin{array}{ccc} 79,44 & 11,11 & 4,41 \\ 79,52 & 11,15 & 4,30 \end{array}$	317	1,64 (9H,s), 1,72 (3H,s), 1,92 (3H,s), 2,0-2,2 (12H,m), 3,0 (3H,s), 5,0-5,2 (3H,m), 5,5 (1H,s), 5,8 (1H,s)
88	3	—	—	 -N	C ₂₄ H ₃₉ ON, huile	$\begin{array}{ccc} 80,61 & 10,99 & 3,92 \\ 80,75 & 10,87 & 3,99 \end{array}$	357	1,3-2,7 (4H,m), 1,64 (9H,s), 1,72 (3H,s), 1,92 (3H,s), 2,0-2,2 (12H,m), 3,2-4,7 (4H,m), 5,0-5,2 (3H,m), 5,8 (1H,s)
89	3	—	—	 -N	C ₂₅ H ₄₁ ON, huile	$\begin{array}{ccc} 80,80 & 11,12 & 3,77 \\ 80,96 & 11,15 & 3,64 \end{array}$	371	1,4-2,7 (4H,m), 1,64 (9H,s), 1,72 (3H,s), 1,92 (3H,s), 2,0-2,2 (12H,m), 3,2-4,7 (4H,m), 5,0-5,2 (3H,m), 5,8 (1H,s)
90	4	—	—	—NH ₂	C ₂₅ H ₄₁ ON, huile	$\begin{array}{ccc} 80,80 & 11,12 & 3,77 \\ 80,64 & 11,22 & 3,89 \end{array}$	371	1,64 (12H,s), 1,72 (3H,s), 1,92 (3H,s), 2,0-2,2 (16H,m), 5,0-5,2 (4H,m), 5,7 (1H,s), 5,8 (1H,s), 6,3 (1H,s)
91	4	—	—	—NHCH ₃	C ₂₆ H ₄₃ ON, huile	$\begin{array}{ccc} 80,98 & 11,24 & 3,63 \\ 80,72 & 11,21 & 3,75 \end{array}$	385	1,64 (12H,s), 1,72 (3H,s), 1,92 (3H,s), 2,0-2,2 (16H,m), 3,0 (3H,s), 5,0-5,2 (4H,m), 5,5 (1H,s), 5,8 (1H,s)

Tableau 6 (suite)

Exemple n°	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%), trouvé (%)]	Spectre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
92	4	—	—		C ₂₇ H ₄₅ ON, huile	<u>81,14</u> <u>11,35</u> <u>3,51</u> 81,31 11,30 3,42	399	1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(16H,m), 2,98(3H,s), 3,02(3H,s), 5,0-5,2(4H,m), 5,8(1H,s)
93	4	—	—		C ₂₉ H ₄₇ ON, huile	<u>81,82</u> <u>11,13</u> <u>3,29</u> 81,96 11,21 3,14	425	1,47-2,7(4H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(16H,m), 3,2-4,7(4H,m), 5,0-5,2(4H,m), 5,8(1H,s)
94	4	—	—		C ₃₀ H ₄₉ ON, huile	<u>81,94</u> <u>11,23</u> <u>3,19</u> 81,78 11,20 3,22	439	1,4-2,7(6H,m), 1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(16H,m), 3,2-4,7(4H,m), 5,0-5,2(4H,m), 5,8(1H,s)
95	4	—	—		C ₂₉ H ₄₇ O ₂ N, huile	<u>78,86</u> <u>10,73</u> <u>3,17</u> 78,78 10,84 3,22	441	1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(16H,m), 3,4-3,8(8H,m), 5,0-5,2(4H,m), 5,8(1H,s)
96	4	—	—		C ₃₀ H ₄₈ O ₂ N ₂ , huile	<u>76,87</u> <u>10,32</u> <u>5,98</u> 76,64 10,18 6,14	468	1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(16H,m), 2,8-2,9(4H,m), 3,4-3,7(4H,m), 5,0-5,2(4H,m), 5,8(1H,s), 8,1(1H,s)

Tableau 6 (suite)

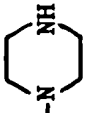
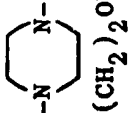
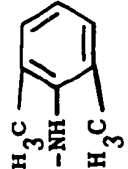
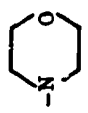
Exemple n°	n	a	b	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{---N---} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%)] [trouvé (%)]	Spectre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
97	4	—	—		C ₂₉ H ₄₈ ON ₂ , huile	$\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ \hline 79,03 & 10,93 & 6,36 \\ 79,14 & 10,80 & 6,46 \end{array}$	440	1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(16H,m), 2,8-2,9(4H,m), 3,4-3,7(4H,m), 5,0-5,2(4H,m), 5,8(1H,s)
98	4	—	—		C ₃₁ H ₅₂ O ₂ N ₂ , huile	$\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ \hline 76,81 & 10,31 & 5,78 \\ 76,70 & 10,83 & 5,90 \end{array}$	484	1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(16H,m), 2,4-2,6(6H,m), 3,04(1H,s), 3,4-3,7(6H,m), 5,0-5,2(4H,m), 5,8(1H,s)
99	4	—	—		C ₃₃ H ₄₉ ON, huile	$\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ \hline 83,31 & 10,38 & 2,94 \\ 83,12 & 10,29 & 3,11 \end{array}$	475	1,64(12H,s), 1,72(3H,s), 1,92(3H,s), 2,0-2,2(16H,m), 2,2(6H,s), 5,0-5,2(4H,m), 5,8(1H,s), 7,02(3H,s), 7,5(1H,s)
100	1	H	H		C ₁₀ H ₁₉ ON, huile	$\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ \hline 70,96 & 11,32 & 8,28 \\ 70,79 & 11,44 & 8,43 \end{array}$	169	0,9-1,0(6H,m), 1,0-1,8(7H,m), 1,92(3H,s), 5,7(1H,s), 5,8(1H,s), 6,3(1H,s)
101	1	H	H		C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N, huile	$\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ \hline 70,25 & 10,53 & 5,85 \\ 70,31 & 10,59 & 5,96 \end{array}$	239	0,9-1,0(6H,m), 1,0-1,8(7H,m), 1,92(3H,s), 3,4-3,6(8H,m), 5,8(1H,s)

Tableau 6 (suite)

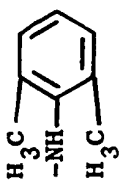
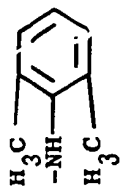
Exemple n°	n	a	b	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N- \\ \\ R_2 \end{array}$	Formule moléculaire et état	Valeurs d'analyse élémentaire [calculé (%)] [trouvé (%)]	Spectre de masse (M ⁺)	Spectre de résonance magnétique nucléaire (δ , CDCl ₃)
102	1	H	H		C ₁₈ H ₂₇ ON, huile	C H N 79,07 9,95 5,12 79,29 9,81 5,07	273	0,9-1,0(6H,m), 1,0-1,8(7H,m), 1,92(3H,s), 2,2(6H,s), 5,8 (1H,s), 7,02(3H,s), 7,5(1H,s)
103	2	H	H	-NH ₂	C ₁₅ H ₂₉ ON, huile	75,25 12,21 5,85 75,08 12,37 5,94	239	0,9-1,0(9H,m), 1,0-1,8(14H,m), 1,92(3H,s), 5,7(1H,s), 5,8 (1H,s), 6,3(1H,s)
104	2	H	H		C ₁₉ H ₃₅ O ₂ N, huile	73,73 11,40 4,53 73,62 11,32 4,70	309	0,9-1,0(9H,m), 1,0-1,8(14H,m), 1,92(3H,s), 3,4-3,6(8H,m), 5,8(1H,s)
105	2	H	H		C ₂₃ H ₃₇ ON, huile	80,41 10,86 4,08 80,34 10,72 4,16	343	0,9-1,0(9H,m), 1,0-1,8(14H,m), 1,92(3H,s), 2,2(6H,s), 5,8 (1H,s), 7,32(3H,s), 7,5(1H,s)
106	3	H	H	-NH ₂	C ₂₀ H ₃₉ ON, huile	77,60 12,70 4,53 77,50 12,88 4,65	309	0,9-1,0(12H,m), 1,0-1,8(21H,m), 1,92(3H,s), 5,7(1H,s), 5,8 (1H,s), 6,3(1H,s)



Tableau 6 (suite)

Exemple n°	n	a	b	</
---------------	---	---	---	--



k

Exemple 111 (comprimés)

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

On prépare des comprimés à partir de la composition ci-dessus suivant un procédé classique de telle sorte que chaque comprimé contienne 180 mg de la composition.

Exemple 112 (capsules)

Composé de l'exemple 8	50 g
Anhydride silicique	35 g
Anhydride silicique à 1 molécule d'eau	5 g
Cellulose cristalline	50 g
Hydroxypropyl-cellulose	6 g
Amidon de maïs	49 g
Talc	5 g

On transforme la composition ci-dessus en granulés dont on remplit des capsules dures de gélatine (gélules, n° 3) conformément à un procédé classique de telle sorte que chaque capsule contienne 200 mg de la composition.

Exemple 113 (comprimés)

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

On prépare des comprimés à partir de la composition ci-dessus conformément à un procédé classique de telle sorte que chaque comprimé contienne 180 mg de la composition.

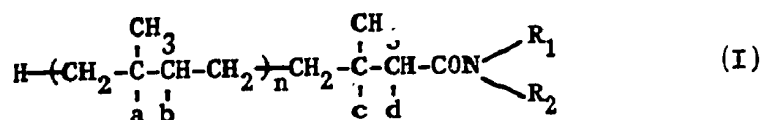
Composé de l'exemple 66	50 g
Anhydride silicique	35 g
Anhydride silicique à 1 molécule d'eau	5 g
Cellulose cristalline	50 g
Hydroxypropyl-cellulose	6 g
Amidon de maïs	49 g
Talc	5 g

On transforme la composition ci-dessus en granulés dont on remplit des capsules dures de gélatine (gélules, n° 3) conformément à un procédé classique de telle sorte que chaque capsule contienne 200 mg de la composition.

K

REVENDICATIONS

1. Amide d'acide polyprénylcarboxylique répondant à la formule (I) :



dans laquelle n est un nombre entier compris entre 1 et 4, a et b représentent chacun un atome d'hydrogène ou, ensemble, ils représentent une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels ils sont reliés, c et d représentent chacun un atome d'hydrogène ou, ensemble, ils représentent une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels ils sont reliés, tandis que R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle, un groupe phényle substitué, un groupe aralkyle ou un groupe aralkyle substitué, ou

$\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{R}_2 \end{matrix}$ représente un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal pouvant contenir d'autres hétéro-atomes ou pouvant être substitué.

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{R}_2 \end{matrix}$ représente un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal pouvant contenir d'autres hétéro-atomes ou pouvant être substitué.

3. Composé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{R}_2 \end{matrix}$ représente un groupe morpholino.



k

4. Composé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est la 4-[(E,E)-3,7,11,15-tétraméthyl-6,10,14-hexadécatriénoyl]-morpholine.

5. Composé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est la 4-[(E)-3,7,11-triméthyl-6,10-dodécadiénoyl]-morpholine.

6. Composé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est la 4-(3,7,11,15-tétraméthylhexadécanoyl)-morpholine.

7. Composé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est la 4-(3,7,11-triméthylododécanoyl)-morpholine.

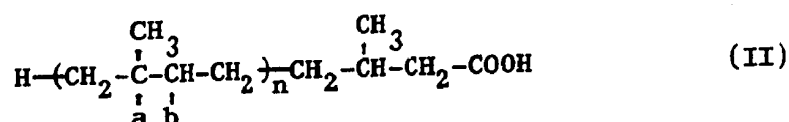
8. Composé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est la 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoyl)-morpholine.

9. Composé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est la 4-(3,7,11,15-tétraméthyl-2-hexadécaénoyl)morpholine.

10. Composé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est la 4-(3,7,11-triméthyl-2,6,10-dodécatriénoyl)-morpholine.

11. Composé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est la 4-(3,7,11-triméthyl-2-dodécaénoyl)-morpholine.

12. Procédé de préparation d'amides d'acides polyprénylcarboxyliques suivant la revendication 1 dans lesquels c et d représentent chacun un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé répondant à la formule (II) ou un dérivé réactif de ce composé :



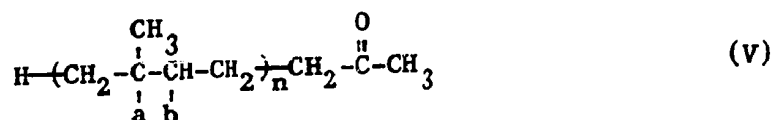
où n, a et b ont les significations définies ci-dessus,

avec un composé répondant à la formule (III) :



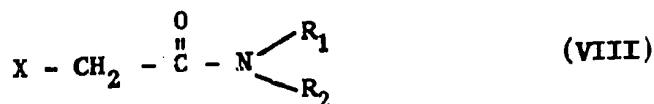
dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus.

13. Procédé de préparation d'amides d'acides polyprénylcarboxyliques suivant la revendication 1 dans lesquels c et d ensemble représentent une liaison de valence directe entre les atomes de carbone auxquels ils sont reliés, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé répondant à la formule (V) :



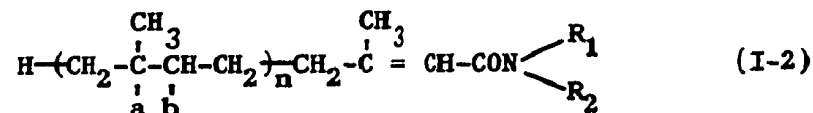
dans laquelle n, a et b ont les significations définies ci-dessus,

avec un réactif de Wittig dérivant d'un composé répondant à la formule (VIII) :



dans laquelle X représente un atome d'halogène, tandis que R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus.

14. Procédé de préparation d'amides d'acides polyprénylcarboxyliques suivant la revendication 1 dans lesquels c et d représentent chacun un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'il consiste à réduire un composé répondant à la formule (I-2) :



dans laquelle n, a, b, R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus.

15. Composition pharmaceutique pour le traitement du dysfonctionnement du foie, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'un composé suivant la revendication 1 comme ingrédient actif, ainsi qu'au moins un diluant ou un support inerte pharmaceutiquement acceptable.

16. Procédé pour le traitement du dysfonctionnement du foie, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer, à un sujet à sang chaud souffrant d'un dysfonctionnement du foie, une quantité thérapeutiquement efficace d'une composition pharmaceutique suivant la revendication 15.

17. Amides d'acides polyprénylcarboxyliques, substantiellement tels que décrits précédemment.

p.pon de : Société dite : EISAI CO., LTD.
Anvers, le 13 août 1980.

p.pon de : Bureau des Brevets et des
Marques M.F.J.Bockstael.

[Signature]